

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL Y ANGIOGRAFÍA  
POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL EN EL  
ESTUDIO DEL CUERPO LÚTEO Y DEL  
ENDOMETRIO MESOLÚTEO EN INSEMINACIÓN  
ARTIFICIAL CON ESTIMULACIÓN OVÁRICA.

TESIS DOCTORAL

M<sup>a</sup> BELÉN GÓMEZ GARCÍA

Madrid, 2008

Don José Manuel Bajo Arenas, Catedrático de Obstetricia y Ginecología, miembro del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Doña M<sup>a</sup> Belén Gómez García, con el título:

“ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL Y ANGIOGRAFÍA POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DEL CUERPO LÚTEO Y DEL ENDOMETRIO MESOLÚTEO EN INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON ESTIMULACIÓN OVÁRICA.”

#### INFORMA QUE:

El trabajo presentado por Doña M<sup>a</sup> Belén Gómez García, realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, se firma la presente en Madrid, a 2 de Abril de 2008.

Prof. Dr. Don José Manuel Bajo Arenas.

Doña Pilar Álvarez Álvarez, Doctora en Ginecología y Obstetricia como directora del Proyecto de Tesis presentado por Doña M<sup>a</sup> Belén Gómez García, con el título:

“ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL Y ANGIOGRAFÍA POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DEL CUERPO LÚTEO Y DEL ENDOMETRIO MESOLÚTEO EN INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON ESTIMULACIÓN OVÁRICA.”

#### INFORMA QUE:

El trabajo presentado por Doña M<sup>a</sup> Belén Gómez García, realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, se firma la presente en Madrid, a 2 de Abril de 2008.

Dra. Pilar Álvarez Álvarez.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer al profesor Bajo el impulso para realizar esta tesis. Gracias a su energía y carácter, he aprendido que podemos hacer lo que nos propongamos e, incansable, nos lo ha recordado.

También quisiera agradecer al Dr. Izquierdo González su ánimo y confianza durante todos estos años.

Pilar, has sido mucho más que una tutora de tesis, has sido mi apoyo constante y me has demostrado que para ti siempre ha sido más importante cómo me encontraba que el resultado de nuestro trabajo. Gracias por tu cariño. Muchas gracias.

Una mención especial quisiera hacer al Dr. Rodríguez, estadístico del Hospital La Princesa. Él me mostró, con absoluta facilidad, la luz al final del túnel. Aprendí mucho de cuatro capítulos y tres reuniones. Gracias Paco.

Ana, has sido mi media naranja desde que nos conocimos hace 5 años, nos hemos compenetrado y nos hemos necesitado. Gracias a ti he llegado hasta aquí. Te debo gran parte de mi fuerza y la convicción de que puedo conseguir lo que me proponga. Ya sabes, “no se lo debemos a nadie”. Gracias gran amiga. Siempre recordaré este momento como el final de nuestro duro camino y el principio de algo (y alguien) nuevo y bueno, muy bueno...

Quisiera agradecer a mis padres su eterna confianza. Mamá, gracias por estar a mi lado, por allanar siempre el camino. Papá, lo he conseguido. Tú ya lo sabías desde hace mucho tiempo. Esta tesis es para ti.

Y a mi gran compañero, mi gran amigo, mi gran amor. Gracias por animarme, cuidarme y aguantar tanto. Sólo nosotros sabemos lo que tenemos. Gracias, Alber.

No puedo olvidarme de mis grandes compañeros, mis residentes mayores y pequeños. Gracias por enseñarme a ser ginecóloga y a ser feliz trabajando. No habría sido igual sin vosotros. Mil gracias por infinidad de cosas. Os quiero mucho.

Y por último, quisiera agradecer a mis compañeros y maestros del Hospital Santa Cristina todo lo que he aprendido de ellos. Gracias Carmen, gracias San Martín, gracias Tirso, gracias Haya, gracias Paco... Gracias a todos.

DEDICADO A:

*Mis padres.*

*Todo os lo debo a vosotros.*

## ÍNDICE

1. Índice	p.6-7
2.Lista de figuras, gráficas y tablas	p. 8-16
3.Lista de Abreviaturas	p. 17-19
4. Introducción	p. 20-105
5. Hipótesis y Objetivos	p.106-108
6. Pacientes, Material y Métodos	p.109-133
7. Resultados	p.134-211
8. Discusión	p.212-237
9. Conclusiones	p.238-240
10. Bibliografía	p.241-254

## LISTADO DE FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS



## LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1: Vesalio (izquierda) y Regnier de Graaf (derecha).
- Figura 2: Ovario según De Graaf (izquierda). Malpighi (dcha.).
- Figura 3. Diferentes estadios del ciclo folicular.
- Figura 4. Ciclo menstrual, ciclo ovárico y concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas en el ciclo sexual femenino.
- Figura 5. Concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y hormonas ováricas en el ciclo sexual femenino.
- Figura 6. Cortes histológicos del endometrio en diferentes fases del ciclo.
  - Figura 6a. Endometrio proliferativo
  - Figura 6b. Endometrio secretor
- Figura 7. Cortes histológicos del cuerpo lúteo.
- Figura 8. Árbol de decisiones del diagnóstico básico en esterilidad propuesto por la SEGO en su protocolo nº 74
- Figura 9: Representación de un ciclo de ultrasonidos
- Figura 10. Representación de las características de los ecos de ultrasonidos
- Figuras 11a y 11b. Representación del fenómeno de refracción en ecografía.
  - 11a. Refracción unidireccional.
  - 11b. Refracción difusa.
- Figuras 12a y 12b. Ejemplos de sondas ecográficas abdominal y endovaginal respectivamente.
- Figura 13. Esquema impulso ecográfico.
- Figura 14. Ejemplo de representación de los impulsos ecográficos en modo A
- Figura 15. Ejemplo de representación de los impulsos ecográficos en modo B. Sección longitudinal del útero.
- Figura 16. Representación del sistema de codificación Doppler color.
- Figura 17. Dos ondas arteriales en las que se muestran los valores máximos de la velocidad sistólica (S) y diastólica (D).
- Figura 18. Power Doppler color.
  - Figura 18a. Representación de una onda de ultrasonido. Solo se considera el parámetro amplitud en el power Doppler.
  - Figura 18b. Escala de colores del power Doppler en función del número de eritrocitos.
- Figura 19: Cuerpo lúteo con parte interior líquida.VOCAL.
- Figura 20: Anillo de fuego del cuerpo lúteo.
- Figura 21. Imagen histológica de un huevo fecundado, en el día 9-10 post-implantación endometrial. Se observa la masa embrionaria central, rodeada por células citotrofoblásticas y,

más periféricamente, por el sincitiotrofoblasto, el cual se halla en contacto directo con el endometrio decidualizado.

- Figura 22. Implantación embrionaria.
- Figura 23. Patrones morfológicos endometriales:
  - Figura 23a: Endometrio triple línea.
  - Figura 23b: Endometrio hiperrefringente.
- Figura 24. Clasificación de la vascularización endometrial según el grado de penetración en el endometrio mediante power Doppler:
  - *Grado 0: No se visualizan vasos.*
  - *Grado I: Flujo periférico. La señal alcanza el borde hiperecogénico endometrial.*
  - *Grado II: Flujo medio. El mapa color ocupa la mitad externa del espesor endometrial.*
  - *Grado III: Flujo central. Los vasos alcanzan la cavidad endometrial en todo su espesor.*
- Figura 25a. Esquema de la exploración lineal.
- Figura 25b. Esquema de la exploración con angulación.
- Figura 25c. Esquema de la exploración con rotación.
- Figura 26. “Volume box” emplazado sobre la región de interés, en este caso el ovario.
- Figura 27. Visualización en modo multiplanar.
- Figura 28. Punto centro planar.
- Figura 29. Diferentes formas de visualizar una misma estructura en modo render.
- Figura 30. Correspondencia entre el ángulo de rotación y el número de planos para la reconstrucción manual del volumen.
- Figura 31. Obtención del volumen subendometrial mediante el programa VOCAL.
- Figura 32. Obtención del volumen subfolicular mediante el programa VOCAL.
- Figura 33. Imagen de la función Histograma en el programa VOCAL.
- Figura 34. Volusson 730 pro, equipado con sonda vaginal.
- Figura 35: Morfología ecopositiva del cuerpo lúteo.
- Figura 36: Morfología econegativa del cuerpo lúteo.
- Figura 37: Morfología ecomixta del cuerpo lúteo.
- Figura 38: Clasificación morfológica del cuerpo lúteo.
- Figura 39. Volumen del cuerpo lúteo por ecografía tridimensional. VOCAL.
- Figura 40. VOCAL. Herramienta “Histogram”.
- Figura 41. VOCAL. Vascularización CL ecomixto. Modo “Render”.
- Figura 42: Vascularización de un cuerpo lúteo econegativo. VOCAL.

## LISTADO DE GRÁFICAS

- Gráfica 1. N° de publicaciones sobre la aplicación de los ultrasonidos en Ginecología y Obstetricia en función del año.
- Gráfica 2: Distribución en % de las pacientes según su IMC.
- Gráfica 3. Distribución porcentual del factor ovulatorio con respecto al total de casos.
- Gráfica 4. Distribución en % de las gestaciones.
- Gráfica 5. Representación de los días de tratamiento.
- Gráfica 6: Morfología del cuerpo lúteo según porcentajes.
- Gráfica 7. Patrones de vascularización endometrial en 2D.
- Gráfica 8. Volumen del cuerpo lúteo por ecografía tridimensional.
- Gráfica 9: MG del cuerpo lúteo medido por ecografía tridimensional
- Gráfica 10. IV del cuerpo lúteo medido por APD3D.
- Gráfica 11. IF del cuerpo lúteo medido por APD3D
- Gráfica 12. IVF del cuerpo lúteo medido por APD3D
- Gráfica 13. Volumen endometrial medido por ecografía tridimensional.
- Gráfica 14. IVE medido por APD3D.
- Gráfica 15. IFE medido por APD3D.
- Gráfica 16. IVFE medido por APD3D.
- Gráfica 17. FSH basal.
- Gráfica 18. LH basal.
- Gráfica 19. Estradiol basal.
- Gráfica 20. FSH el día de hCG.
- Gráfica 21. LH el día del hCG.
- Gráfica 22. Estradiol el día del hCG.
- Gráfica 23. Progesterona el día del hCG.
- Gráfica 24. Estradiol en fase mesolútea.
- Gráfica 25. Progesterona en fase mesolútea.
- Gráfica 26. Distribución de las ovulaciones.
- Gráfico 27: Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente de la FSH basal  $\pm$  2 desviaciones estándar.
- Gráfico 28: Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente del estradiol basal  $\pm$  2 desviaciones estándar.
- Gráfico 29: Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente del estradiol basal  $\pm$  2 desviaciones estándar.
- Gráfico 30. Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal del estradiol y de la progesterona mesolútea  $\pm$  2 desviaciones estándar.

- Gráfica 31: “Mean grey” e índices de vascularización y de vascularización flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Tendencia lineal.
- Gráfica 32: Índices de vascularización y de vascularización flujo endometriales según los distintos tipos morfológicos. Tendencia lineal.
- Gráfica 33. Volumen del cuerpo lúteo y “mean grey” según los grupos de edad en cuartiles. Tendencia lineal.
- Gráfica 34: Vascularización del cuerpo lúteo. Correlación entre IV e IVF del cuerpo lúteo.
- Gráfica 35. Índices de vascularización endometrial 3D según el grado de flujo endometrial 2D. Tendencia lineal.
- Gráfica 36: LH según Índice de Masa Corporal (Tendencia lineal).
- Gráfica 37: Progesterona hCG y gestación.
- Gráfica 38: Curva ROC de progesterona hCG y gestación.
- Gráfica 39: Hormonas mesolúteas según Índice de Masa Corporal (Tendencia lineal).

## LISTADO DE TABLAS

- 
- Tabla 1. Características de las ondas ultrasónicas y sus definiciones.
- Tabla 2. Clasificación de la vascularización perifolicular según el porcentaje de color mediante power Doppler:
  - Grado I: mapa color en menos del 25% del perímetro folicular.
  - Grado II: mapa color en el 25 al 50% del perímetro folicular.
  - Grado III: mapa color en el 50 al 75% del perímetro folicular.
  - Grado IV: mapa color en más del 75% del perímetro folicular.
- Tabla 3. Imágenes, ventajas, inconvenientes, y principales usos de los diferentes sistemas mecánicos de representación.
- Tabla 4. Planos de rotación, tipos de corte asociados y ejes de rotación.
- Tabla 5. Índices vasculares 3D y definición.
- Tabla 6: Distribución de los diagnósticos etiológicos de esterilidad en porcentaje.
- Tabla 7. Distribución de los diagnósticos etiológicos combinados en porcentaje.
- Tabla 8. Valores de referencia y unidades de medida de las hormonas.
- Tabla 9: Distribución de los tipos morfológicos de cuerpos lúteos en porcentajes.
- Tabla 10. Patrones de vascularización endometrial en 2D.
- Tabla 11. Índices vasculares del cuerpo lúteo medidos por APD3D.
- Tabla 12. Parámetros vasculares del volumen endometrial en fase mesolútea.
- Tabla 13. Determinaciones hormonales basales.
- Tabla 14. Determinaciones hormonales el día de la hCG.
- Tabla 15. Determinaciones hormonales en fase mesolútea.
- Tabla 16: Morfología del cuerpo lúteo según grupos de edad (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 17: Morfología del cuerpo lúteo según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 17: Morfología del cuerpo lúteo según peso, talla e índice de masa corporal (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 18: Morfología del cuerpo lúteo según el diagnóstico de esterilidad (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 19: Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas basales (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 20. Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas basales (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 21. Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas mesolúteas (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 22. Morfología del cuerpo lúteo según el porcentaje de gestación (Chi-cuadrado).

- Tabla 23. Morfología del cuerpo lúteo según el porcentaje de ovulación (Chi-cuadrado).
- Tabla 24: Valores descriptivos de las medias de los parámetros tridimensionales del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test Anova. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 25: Volumen del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 26: "Mean grey" del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 27: Índice de vascularización del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 28: Índice de flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 29: Índice de vascularización flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 30: Morfología del cuerpo lúteo según el flujo endometrial 2D (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 31: Morfología del cuerpo lúteo según el parámetros endometriales 3D (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 32: Índice de vascularización y de vascularización flujo endometriales según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 33: Vascularización del cuerpo lúteo en función de la edad en cuartiles (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 34: Volumen del cuerpo lúteo según los distintos grupos de edad. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 35: "Mean grey" del cuerpo lúteo según los distintos grupos de edad. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 36: Vascularización del cuerpo lúteo en función de la edad en cuartiles (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 37: Vascularización del cuerpo lúteo y otras variables antropométricas. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 38: Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas basales. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 39: Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas el día de la administración de hCG. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 40: Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas mesolúteas. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 41: Vascularización del cuerpo lúteo y ovulación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

- Tabla 42: Vascularización del cuerpo lúteo y gestación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 43: Vascularización del cuerpo lúteo y flujo endometrial 2D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 44: Vascularización del cuerpo lúteo y flujo endometrial 3D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- 
- Tabla 45: Vascularización del cuerpo lúteo. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 46: Vascularización endometrial 2D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 47: Vascularización endometrial 2D y hormonas. Test de Anova. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 48: Vascularización endometrial 2D progesterona el día de la hCG. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 49: Vascularización endometrial 2D y ovulación. Chi2. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 50: Vascularización endometrial 2D y gestación. Chi2. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 51: Vascularización endometrial 2D y 3D. Test de Anova. Tendencia lineal. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 52: Test a posteriori de Tukey. IVE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 53: Test a posteriori de Tukey. IFE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 54: Test a posteriori de Tukey. IVFE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 55: Vascularización endometrial 3D y variables antropométricas. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 56: Vascularización endometrial 3D y edad (cuartiles). Test de ANOVA. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 57: Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales basales. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 58: Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales el día del hCG. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 59: Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales mesolúteas. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 60: Vascularización endometrial 3D y ovulación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

- Tabla 61: Vascularización endometrial 3D y gestación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 62: Hormonas basales según grupos de edad (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 63: Hormonas basales según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 64: LH según Índice de Masa Corporal (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 65: Hormonas basales y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 66: Hormonas día hCG según grupos de edad en cuartiles (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 67: Hormonas día hCG según grupos de IMC (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 68: LH día hCG según grupos de IMC (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 69: Hormonas día de la hCG y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 70: Hormonas mesolúteas según grupos de edad en cuartiles (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 71: Hormonas mesolúteas según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 72: Progesterona mesolútea según Índice de Masa Corporal (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 73: Hormonas mesolúteas y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .
- Tabla 74: Diagnóstico de esterilidad y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .



## LISTADO DE ABREVIATURAS

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**2D:** 2 Dimensiones.

**3D:** 3 Dimensiones.

**AIUM:** American Institute of Ultrasound in Medicine.

**APD3D:** Angio Power Doppler Tridimensional.

**ASRM:** American Society of Reproductive Medicine.

**CCI:** Coeficiente de Correlación Intraclase.

**CL:** Cuerpo Lúteo.

**cm:** centímetros.

**dB:** decibelios.

**EOD:** Esterilidad de Origen Desconocido.

**ESHRE:** European Society for Human Reproduction & Embryology.

**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

**FIV:** Fecundación In Vitro.

**FSH:** Hormona Folículo Estimulante.

**GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormone; Hormona liberadora de gonadotropinas.

**hCG:** Gonadotropina coriónica humana.

**HSG:** Histerosalpingografía.

**Hz:** Hertzios.

**IAH:** Inseminación Artificial Homóloga.

**IAH-SC:** Inseminación Artificial Homóloga con Semen Capacitado.

**IP:** Índice de Pulsatilidad.

**IR:** Índice de Resistencia.

Índices de vascularización:

- ✓ **IV:** Índice de Vascularización.
- ✓ **IF:** Índice de Flujo.
- ✓ **IVF:** Índice de Vascularización Flujo.
- ✓ **IVE:** Índice de Vascularización Endometrial.
- ✓ **IFE:** Índice de Flujo Endometrial.
- ✓ **IVFE:** Índice de Vascularización Flujo Endometrial.
- ✓ **IVcl:** Índice de Vascularización del cuerpo lúteo.

- ✓ **IFcl:** Índice de Flujo del cuerpo lúteo.
- ✓ **IVFcl:** Índice de Vascularización Flujo del cuerpo lúteo.
- LH:** Hormona Luteinizante.
- MG:** Mean Grey.
- MHz:** Megahercios.
- ML:** mililitros.
- mm:** milímetros.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PD:** Power Doppler.
- PRF:** Pulse Repetition Frame.
- REM:** Recuento de Espermatozoides Móviles.
- SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- Spz:** espermatozoide.
- TMAX:** Time Average Maximum Velocities.
- VOCAL:** Virtual Organ CALculation o Volume CALculation.
- Volúmenes:
- ✓ **VE:** Volumen Endometrial.
- ✓ **VCL:** Volumen Cuerpo lúteo.

## INTRODUCCIÓN

# I. HISTORIA DEL OVARIO Y DEL CUERPO LÚTEO. CICLO SEXUAL FEMENINO Y FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO (FASE LÚTEA). HISTOLOGÍA DEL CUERPO LÚTEO. ESTUDIO BÁSICO DE ESTERILIDAD.

## 1. HISTORIA DEL OVARIO Y DEL CUERPO LÚTEO.

Las grandes figuras de los principios de la medicina occidental fueron Hipócrates, Sorano y Galeno. Fue Sorano quien proporcionó la primera descripción anatómica de los ovarios. A Sorano (98-138 D. C.) con frecuencia se le cita como el ginecólogo más importante de la antigüedad. Su magnífica obra estuvo perdida durante siglos y no se publicó hasta 1838.

Galeno nació en el año 130 D. C. en Pérgamo, estudió en Alejandría y se convirtió en un famoso médico y profesor de medicina en Roma. Vivió 70 años y escribió unos 400 tratados. Galeno conservó en sus propios escritos las descripciones aristotélicas de la reproducción. Fue él quien estableció las sangrías como el tratamiento apropiado para casi todos los trastornos.

Después de Galeno, no hubo constancia de nuevos pensamientos ni avances durante más de 1000 años. Los estudiosos medievales creían que era imposible superar los conocimientos de Galeno. La doctrina galénica no se puso en duda hasta que se introdujo la imprenta, que permitió que las obras de Galeno estuvieran al alcance de los estudiosos.

Aunque Leonardo da Vinci (1452-1519) dibujó con precisión la anatomía del útero y los ovarios, los principales avances en los conocimientos anatómicos se remontan a la Universidad de Padua. Fue Andreas Vesalio (1514-1564) quien, a partir de sus propias disecciones humanas se percató de que Galeno sólo había descrito animales. Fue nombrado Catedrático de Cirugía y

Anatomía de la Universidad de Padua cuando tenía 23 años y en 1543 publicó *De Humani Corporis Fabrica*, su respetado libro ilustrado sobre anatomía humana a los 29 años.

Vesalio fue el primer autor que describió los folículos ovarios y, probablemente, el cuerpo lúteo.



Figura 1: Vesalio (izquierda) y Regnier de Graaf (derecha).

William Harvey publicó su primer libro original en inglés sobre anatomía y fisiología de la reproducción en 1651, a los 69 años, 35 después de su descubrimiento de la circulación de la sangre. Por desgracia, Harvey mantuvo y promocionó la idea aristotélica de que el óvulo era el producto de la concepción, el resultado de la interacción entre el semen y la sangre menstrual. El obispo Bishop Niels Stensen de Dinamarca corrigió esta noción en 1667, y en 1672, a la edad de 31 años, el médico holandés Regnier de Graaf publicó su obra maestra versada en los órganos reproductores femeninos, *De Mulierum Organis Generationi Intervientibus Tractatus Novus* (Nuevo tratado sobre los órganos reproductores femeninos), que establecía que el óvulo se originaba en el ovario.

Vesalio y Falopio ya habían descrito los folículos ováricos, pero la repercusión de su publicación le valió de de Graaf reconocimiento eterno, pues el folículo ovárico pasó a denominarse folículo de Graaf, pese a que este autor cría que todo el folículo era el óvulo. De Graaf fue el primer autor que describió con

precisión el cuerpo lúteo, si bien Malpighi, cuyas obras se publicaron a título póstumo en 1697, inventó el término “cuerpo lúteo”.



Figura 2: Ovario según De Graaf (izquierda). Malpighi (dcha.).

Con el descubrimiento de los espermatozoides mamíferos por van Leeuwenhoek en 1677, se empezó a especular con que la fecundación era el resultado de la combinación de un espermatozoide y el folículo de Graaf. Tendrían que transcurrir otros 150 años antes de que se apreciara que el ovocito residía dentro del folículo (descrito por Carl Ernst von Baer en 1827) y que existía una relación entre los ovarios y la menstruación. El proceso de la fecundación fue descrito por Newport en 1853-54, lo que puso fin a la era de la anatomía descriptiva del ovario y marco el comienzo de las exploraciones científicas en los campos de la fisiología y la endocrinología.

## **2. CICLO SEXUAL FEMENINO.**

El abordaje diagnóstico y terapéutico de la esterilidad requiere un perfecto conocimiento del ciclo sexual femenino. Con una duración de aproximadamente 28 días (aunque en algunas mujeres el ciclo puede ser normal y oscilar entre los 20 y los 45 días), el ciclo sexual femenino comporta dos resultados significativos: la ovulación y la preparación del endometrio para la implantación embrionaria. El ciclo menstrual o ciclo sexual femenino se divide en tres fases: la fase folicular, la ovulación y la fase lútea. Todas ellas se deben a cambios en el patrón de secreción hormonal del hipotálamo y

de la hipófisis, que se traducen en una serie de acontecimientos tanto a nivel ovárico como endometrial. (Figura 3)

El sistema genital femenino, está compuesto por tres jerarquías de hormonas: hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas. Las hormonas hipofisarias y ováricas no son secretadas de manera constante a lo largo del ciclo, sino que mantienen una secreción pulsátil que varía en cada una de las fases del mismo, y que depende de complejos mecanismos de retroalimentación que se expondrán a continuación (Figura 4). La hormona hipotalámica sin embargo sí tiene una secreción algo más continua con una excreción en pulsos de 1 a 3 horas de intervalo. Las hormonas implicadas en el ciclo sexual femenino son las siguientes:

1. Hormona liberadora hipotalámica: Hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone. Antiguamente también se denominaba LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante.
2. Las hormonas hipofisarias: FSH: hormona folículo estimulante y LH: hormona luteinizante, ambas secretadas en respuesta a la GnRH.
3. Las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona, que son secretadas en respuesta a las dos hormonas hipofisarias.

Durante la niñez, los ovarios permanecen inactivos al no existir el estímulo de las hormonas hipofisarias. Es a partir de los 9-10 años de edad, cuando se inicia la secreción hipofisaria de dichas hormonas, secreción que se va regularizando hasta alcanzar la menarquia a los 11-16 años, momento en que se instauran los ciclos sexuales. Durante cada ciclo de la vida fértil de la mujer, se producirán unos cambios en la secreción de las hormonas hipofisarias que llevarán a las variaciones cíclicas de las hormonas ováricas.

La FSH y la LH estimulan sus células diana en el ovario mediante la activación del segundo mensajero del AMP cíclico (monofosfato de adenosina cíclico) que permite la formación de una proteinkinasa y posteriores fosforilaciones enzimáticas intracitoplasmáticas. Esto conlleva un aumento en



la síntesis de las dos principales hormonas ováricas, el estradiol y la progesterona (Guyton, y cols. 1996)

A continuación se examinará cada una de las fases del ciclo menstrual y los cambios en las hormonas centrales (hipotálamo-hipofisarias) y periféricas (ováricas) que conllevan, así como se describirán los cambios inducidos por dichas hormonas en el aparato genital interno.

## 1. **Fase folicular**

Durante la niñez, los folículos quedan detenidos en fase de folículo primordial. Cada folículo primordial está constituido por un óvulo detenido en el diplotene de profase de la primera división de la meiosis rodeado por una sola fila de células de la granulosa (Figura 2). Durante toda la niñez, los folículos no crecen debido a la presencia de una sustancia inhibidora de la maduración del ovocito IMO, (Langman). En la pubertad, estos folículos comenzarán a crecer en respuesta al estímulo de las hormonas hipofisarias.

La primera fase de crecimiento del folículo se debe a un crecimiento del óvulo que aumenta su diámetro de dos a tres veces. Paralelamente, aumenta el número de capas de la granulosa que rodean al ovocito, formando en conjunto el folículo primario (Figura 2).

### ▪ **Desarrollo de los folículos antrales:**

Durante los primeros días del ciclo, se produce un aumento moderado de las hormonas hipofisarias FSH y LH (principalmente de la FSH), que va a inducir el crecimiento acelerado de entre 6 y 10 folículos primarios cada mes (Figura 2) para formar la cohorte folicular de la cual se seleccionará posteriormente el folículo dominante que será el único que ovule ese mes. Inicialmente este crecimiento acelerado se acompaña de un aumento en el número de capas de células de la granulosa. El desarrollo de las células de la granulosa

depende fundamentalmente de la acción de la FSH y del ambiente estrogénico. Las células de la granulosa contienen aromatasa, enzima que emplea los andrógenos de la teca para producir estradiol y producen inhibina folicular que inhibe la FSH. Por otra parte, las células intersticiales ováricas circundantes a las células de la granulosa, se transforman en una segunda clase de células denominadas la teca cuyo desarrollo depende fundamentalmente de la LH. La teca a su vez se puede subdividir en dos capas, la teca interna y la teca externa. La teca interna contiene células muy similares a las de la granulosa, y es la encargada de secretar hormonas esteroideas, principalmente andrógenos, mientras que la teca externa es una cápsula de tejido conectivo muy vascularizado que constituye la cápsula del folículo en desarrollo. Entre la teca y la granulosa, se encuentra la membrana basal, que constituye el límite alcanzado por los vasos de la teca.

Tras la fase inicial proliferativa de crecimiento folicular, las células de la granulosa secretan un líquido folicular rico en estrógenos que permite la formación de un antro en los folículos que a partir de ese momento recibirán el nombre de folículos antrales. Hasta este punto, el crecimiento de los folículos se debe casi exclusivamente a la acción de la FSH. Sin embargo a partir de este momento, se produce un crecimiento muy acelerado de los folículos antrales causado por los siguientes eventos:

- El líquido folicular es muy rico en estrógenos, lo que induce una mayor sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH (fenómeno de retroalimentación positiva).
- La acción combinada de los estrógenos y de la FSH sobre las células de la granulosa hace que éstas también sean sensibles a la LH con lo cual aumenta aún más la secreción y el crecimiento folicular.
- La LH y los estrógenos aumentan la secreción de las células de la teca folicular, contribuyendo también al crecimiento folicular.

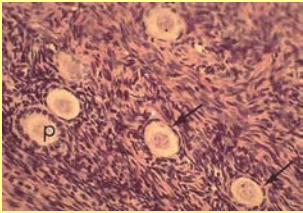
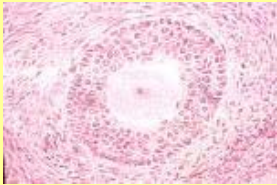

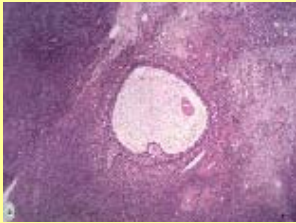
Mientras tanto, el óvulo también continúa su crecimiento, englobado en una capa de células de la granulosa denominadas cúmulo oóforo.

- Maduración completa de un único folículo y atresia de los restantes:

Al cabo de una semana de crecimiento folicular, uno solo de los folículos en crecimiento acelera su desarrollo mientras que los demás involucionan por un procedimiento denominado atresia folicular.

Parece que la razón por la que uno de los folículos crece en mayor medida se debe a que secreta una mayor cantidad de estrógenos. Como se ha comentado anteriormente, los estrógenos inducen una mayor sensibilidad a la FSH, lo que facilita la proliferación de las células de la granulosa y de la teca en el folículo dominante. Por otra parte, la presencia de estrógenos aumentados no solo induce una mayor sensibilidad a la FSH (determinada por un aumento del número de receptores de FSH), sino que además aumenta también su sensibilidad a la LH.

De esta forma, el folículo dominante tiene mayor tamaño, más estrógenos y mayor sensibilidad a la acción de la FSH y de la LH que el resto de la cohorte folicular seleccionada. El aumento en los niveles de estrógenos circulantes en la segunda mitad de la fase folicular (Figura 3), determina una disminución de la secreción hipofisaria de FSH por fenómenos de retroalimentación negativa. Por otra parte, el folículo dominante produce altos niveles de inhibina que también contribuyen al descenso en la concentración de FSH. Los folículos más pequeños al tener menos receptores de FSH terminan por atresarse e involucionan, mientras que el folículo más grande continúa su crecimiento gracias a su retroacción positiva intrínseca. Este folículo alcanzará al final de la fase proliferativa un tamaño de entre 15 y 20 mm y es el denominado folículo maduro, preovulatorio o de De Graaf.

	<p>Folículos primordiales.</p> <p>Una sola capa de células de la granulosa.</p> <p>Típicos de la niñez</p>
	<p>Folículo primario</p> <p>Ovocito rodeado por varias capas de células de la granulosa</p>
	<p>Folículo antral</p> <p>Antro folicular con alto contenido en estrógenos</p>
	<p>Folículo preovulatorio.</p> <p>16 a 20 mm de diámetro</p> <p>Ovocito rodeado por células de la granulosa en el <i>cumulus oóforo</i></p>

**Figura 3.** Diferentes estadios del ciclo folicular

## 2. Ovulación

48 horas antes de la ovulación, se produce un aumento de la secreción de LH que alcanza un pico máximo unas 16 horas antes de la misma. Este pico de LH (Figura 4) es imprescindible para que se produzca la ovulación, y va acompañado de otro pico de FSH. El aumento en la frecuencia de los pulsos de la GnRH es el responsable del pico de LH. A su vez, parece que los altos niveles de estradiol y las bajas concentraciones de progesterona del final de

la fase folicular actuarían directamente sobre la hipófisis e indirectamente sobre el hipotálamo y la liberación de GnRH para permitir el pico de LH.

La LH secretada durante la fase periovulatoria induce 1) la ovulación tras un periodo de rápido crecimiento del folículo, 2) el inicio de la secreción de pequeñas cantidades de progesterona y 3) una disminución en la secreción de estrógenos (Figura 4).

Poco tiempo antes de la ovulación, en la cápsula del folículo que hace relieve se forma una pequeña protuberancia denominada estigma. Durante la ovulación, el líquido folicular empieza a salir a través del estigma junto con el ovocito envuelto en una membrana de mucopolisacáridos denominada membrana pelúcida, y rodeado de miles de células de la granulosa convertidas en la corona radiada. La LH es la responsable de los fenómenos que desencadenaran la ovulación. En primer lugar estimula la liberación de enzimas proteolíticas a nivel de la teca externa. Estas enzimas, serán las encargadas de lisar el estigma y permitir la salida del óvulo. Por otra parte, se produce una rápida angiogénesis en el interior del folículo y un aumento de la secreción de prostaglandinas foliculares lo que supone un aumento en la trasudación vascular intrafolicular y la consiguiente hinchazón del folículo. La rotura o degeneración del estigma junto con la hinchazón del folículo hacen que se rompa el folículo y se expulse el óvulo a la cavidad abdominal.

Tras la ovulación la cavidad folicular se colapsa y se arruga apareciendo numerosos focos de hemorragia dando lugar a la formación de un coágulo hemático central y de un tapón de fibrina que cierra el estroma. Es el denominado folículo hemorrágico.

### 3. **Fase lútea**

Antes de la ruptura del folículo y la liberación del óvulo, las células de la granulosa empiezan a aumentar de tamaño y adoptan un aspecto vacuolado característico asociado a la acumulación de un pigmento amarillo, la luteína, que presta su nombre al proceso de luteinización y a la subunidad anatómica, el cuerpo lúteo. Durante los tres primeros días después de la ovulación, las células de la granulosa siguen aumentando de tamaño. Además, las células luteínicas tecales pueden diferenciarse de la teca y el estroma circundantes para convertirse en parte del cuerpo lúteo. La disolución de la lámina basal y la rápida vascularización y luteinización dificultan la distinción del origen de las células específicas.

Los capilares empiezan a penetrar en la capa de la granulosa tras el cese del pico de LH, alcanzan la cavidad central y a menudo la llenan de sangre. La angiogénesis es una característica importante del proceso de luteinización, una respuesta a la LH que está mediada por factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y las angiopoyetinas producidos en las células de la granulosa luteinizadas. En la fase lútea temprana, la angiogénesis se acompaña de un incremento de la expresión del VEGF, con la estabilización del crecimiento vascular que se mantiene por la unión de la angiopoyetina 1 al receptor endotelial Tie 2. Con la regresión del cuerpo lúteo, las expresiones del VEGF y la angiopoyetina 1 se reducen, por lo que permite una mayor ocupación del receptor Tie 2 por la angiopoyetina 2; ello provoca el colapso vascular que acompaña a la luteólisis.

El día 8 ó 9 tras la ovulación, se alcanza un pico de vascularización, asociado a concentraciones plasmáticas máximas de progesterona y estradiol. El cuerpo lúteo posee uno de los máximos flujos sanguíneos por unidad de masa en todo el organismo. En ocasiones, este crecimiento interno de vasos y hemorragia provoca una hemorragia incontrolada y una urgencia quirúrgica que puede presentarse en cualquier momento durante la fase lútea. DE

hecho, existe un significativo riesgo clínico en mujeres anticoaguladas; dichas mujeres deberían recibir tratamiento para evitar la ovulación.

La función lútea normal requiere un desarrollo folicular preovulatorio óptimo. La supresión de la FSH durante la fase folicular se asocia a unas concentraciones preovulatorias inferiores de estradiol, una depresión de la producción de progesterona durante la mitad de la fase lútea y una reducción de la masa de las células lúteas. Los datos experimentales respaldan el concepto de que la acumulación de los receptores de LH durante la fase folicular predetermina el grado de luteinización y la ulterior capacidad funcional del cuerpo lúteo. La adecuada conversión de la granulosa avascular de la fase folicular en tejido lúteo vascularizado también es importante. Como la producción de esteroides es dependiente del transporte de colesterol por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la vascularización de la capa de la granulosa es esencial para que el colesterol LDL alcance las células lúteas con el fin de facilitar suficiente sustrato para la producción de progesterona. Uno de los cometidos importantes de la LH es regular la unión al receptor de LDL, la interiorización y el procesamiento post-receptor; la inducción de la expresión de los receptores de las LDL se produce en las células de la granulosa durante las etapas iniciales de la luteinización en respuesta al pico de la LH en la mitad del ciclo. Este mecanismo aporta colesterol a las mitocondrias para su utilización como unidades estructurales básicas en la esteroidogénesis.

La vida y la capacidad esteroidogénica del cuerpo lúteo dependen de la secreción tónica continua de LH. Estudios en mujeres hipofisectomizadas han demostrado que la función normal del cuerpo lúteo requiere la presencia continua de pequeñas cantidades de LH. La dependencia del cuerpo lúteo de la LH está respaldada por la rápida luteólisis que sigue a la administración de agonistas o antagonistas de la GnRH o de la retirada de la Ngr. cuando se ha inducido la ovulación por la administración pulsátil de GnRH. No se dispone de pruebas de que otras hormonas luteotrópicas, como la prolactina, desempeñen alguna función en primates durante el ciclo menstrual.

El cuerpo lúteo no es homogéneo. Al lado de las células lúteas, también se observan células endoteliales, leucocitos y fibroblastos. Las células no esteroideogénicas forman la mayor parte (10-85%) de la población celular total. Las células inmunitarias leucocitarias producen diversas citocinas, como la interleucina 1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa. Los diferentes leucocitos del cuerpo lúteo también son una rica fuente de enzimas citolíticas, prostaglandinas y factores de crecimiento implicados en la angiogénesis, la esteroideogénesis y la luteólisis.

El cuerpo lúteo es uno de los mejores ejemplos de comunicación e intercambio en biología. Por ejemplo, las células endoteliales contribuyen con sustancias vasoactivas y, a su vez, las células esteroideogénicas contribuyen con factores que influyen en la angiogénesis.

Las células endoteliales constituyen aproximadamente el 50% de las células de un cuerpo lúteo maduro. Como en otras localizaciones orgánicas, las células endoteliales participan en reacciones inmunitarias y en funciones endocrinas. Las células endoteliales son fuente de endotelina 1, expresada en respuesta a variaciones del flujo sanguíneo, la presión arterial y la tensión de oxígeno. Los estudios han indicado que la endotelina 1 puede ser un mediador de la luteólisis.

Ni siquiera la población de las células lúteas es homogénea, ya que está compuesta al menos por dos tipos celulares distintos, células grandes y pequeñas. Algunos creen que las células grandes derivan de las células de la granulosa y las pequeñas, de la teca. Las células pequeñas son las más abundantes. A pesar de que la mayor parte de la esteroideogénesis se produce en las células grandes, las células pequeñas contienen los receptores de LH y hCG. La ausencia de receptores de LH/hCG en las células grandes, probablemente derivadas de las células de la granulosa que adquieren receptores de LH en la fase folicular tardía, requiere una explicación. Tal vez las células grandes estén funcionando a máximo nivel con los receptores



totalmente ocupados y funcionales, o quizá por la comunicación intercelular a través de las uniones intercelulares comunicantes, las células grandes no requieren soporte gonadotropínico directo. Por tanto, las células grandes pueden funcionar en alto nivel, bajo el control de factores reguladores que se originan en las células pequeñas en respuesta a las gonadotropinas. Además, la función global está influida por señales autocrinas-paracrinas de las células endoteliales e inmunitarias.

Las células lúteas grandes producen péptidos (oxitocina, relaxina, inhibina y otros factores de crecimiento) y son más activas en la esteroidogénesis, con mayor actividad de la aromatasa y mayor síntesis de progesterona que las células pequeñas.

Las concentraciones de progesterona normalmente aumentan de manera pronunciada tras la ovulación y alcanzan un pico aproximadamente 8 días después del pico de LH. El inicio de un nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea está inhibido por las bajas concentraciones de gonadotropinas por la retroalimentación negativa de los estrógenos, progesterona e inhibina A. Con ulterior desarrollo del folículo en cuerpo lúteo, la expresión de la inhibina pasa al control de la LH y la expresión cambia de la inhibina B a la inhibina A. Las concentraciones circulantes de inhibina A aumentan en la fase folicular tardía hasta alcanzar un pico en la mitad de la fase lútea. Por tanto, la inhibina A contribuye a la supresión de la FSH hasta las concentraciones más bajas durante la fase lútea y a los cambios de la transición lútea-folicular.

La secreción de progesterona y estradiol durante la fase lútea es episódica y las variaciones se correlacionan estrechamente con los pulsos de la LH. A causa de esta secreción episódica, pueden observarse concentraciones relativamente bajas de progesterona en la mitad de la fase lútea que, según algunos autores, son indicativas de una fase lútea inadecuada en el curso de fases lúteas totalmente normales.

En el ciclo normal, el período desde el pico de LH de la mitad del ciclo hasta la menstruación es siempre próximo a los 14 días. A efectos prácticos, pueden considerarse normales fases lúteas de entre 11 y 17 días. La incidencia de fases lúteas cortas es del 5%-6%. Es bien sabido que la variabilidad significativa de la duración del ciclo entre las mujeres se debe al número variable de días necesarios para el crecimiento y la maduración foliculares en la fase folicular. La fase lútea no puede prolongarse indefinidamente ni siquiera con la exposición progresivamente creciente a la LH, lo que indica que la destrucción del cuerpo lúteo se debe a un mecanismo luteolítico activo.

El cuerpo lúteo rápidamente degenera 9-11 días después de la ovulación, y el mecanismo de la degeneración sigue siendo desconocido. En ciertas especies mamíferas no primates, un factor luteolítico que se origina en el útero (la prostaglandina  $F2\alpha$ ) regula la vida del cuerpo lúteo. La regresión morfológica de las células lúteas puede estar inducida por el estradiol producido por el cuerpo lúteo. La elevación prematura de las concentraciones circulante de estradiol en la fase lútea temprana induce un rápido descenso de las concentraciones de progesterona. Esta acción estrogénica puede estar mediada por el óxido nítrico. El óxido nítrico y la hCG tienen acciones opuestas en el cuerpo lúteo humano; el óxido nítrico se asocia a apoptosis de las células lúteas. La señal final de la luteólisis, sin embargo, es la prostaglandina  $F2\alpha$ , producida en el seno del ovario en respuesta a los estrógenos lúteos sintetizados localmente. Existe otra posible función para los estrógenos generados por el cuerpo lúteo. Ante la conocida necesidad de estrógenos para la síntesis de receptores de progesterona en el endometrio, los estrógenos de la fase lútea pueden ser necesarios para permitir la transformación endometrial inducida por la progesterona tras la ovulación. Un contenido insuficiente de receptores de progesterona por una sensibilización estrogénica inadecuada del endometrio es un posible mecanismo adicional para la esterilidad o el aborto precoz y otras formas de insuficiencia de la fase lútea.

Cuando la ovulación está inducida por la administración de GnRH, se produce el final de la fase lútea normal a pesar de la ausencia de cambios del tratamiento, lo que va en contra de una variación de la LH como mecanismo luteolítico. Además, la afinidad de unión de los receptores de LH no varía durante la fase lútea; por tanto, el declive de la esteroidogénesis debe reflejar la desactivación del sistema (produciendo resistencia del cuerpo lúteo a la LH), quizá a través del desacoplamiento del sistema de la adenilato ciclasa de la proteína G.

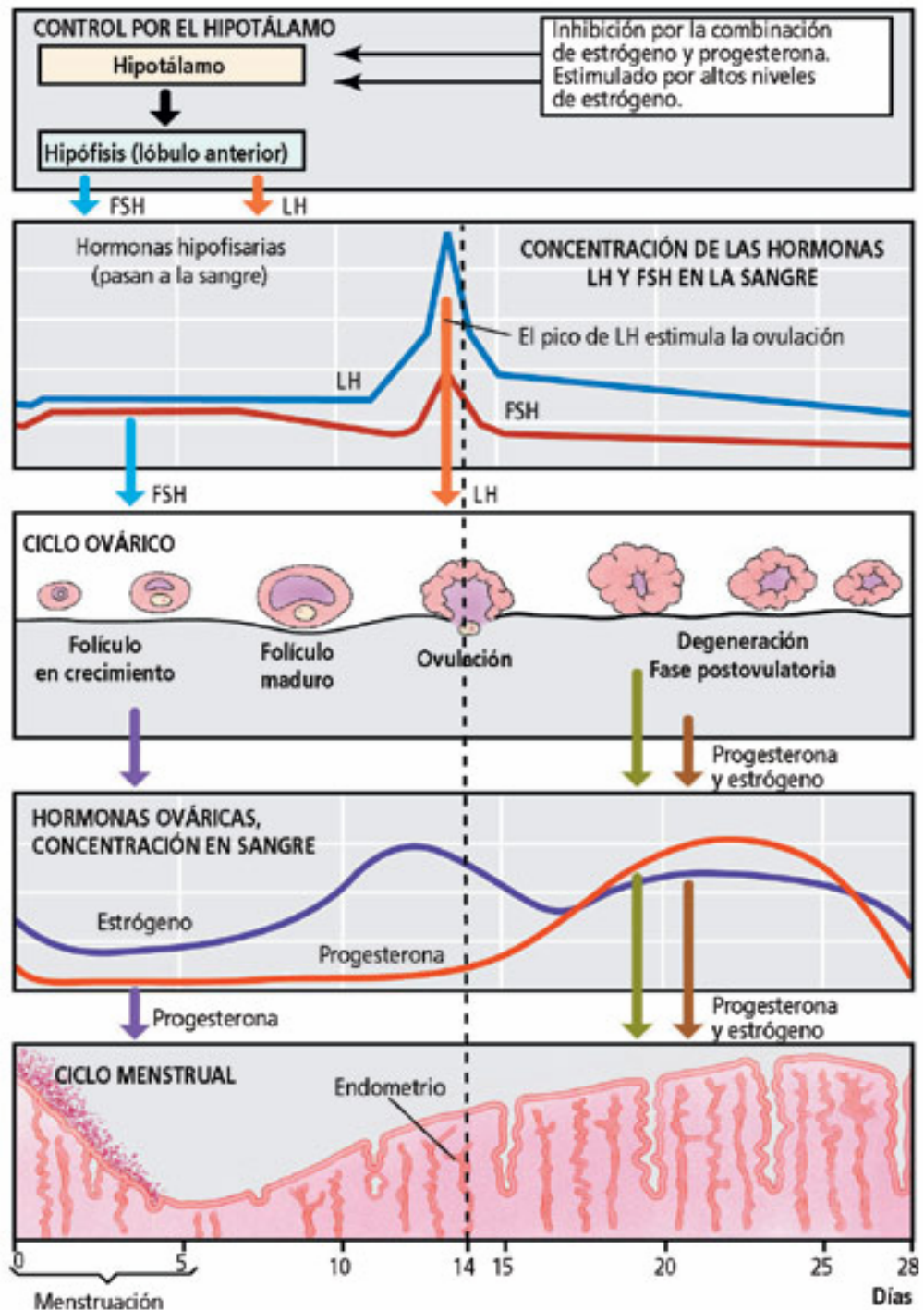
El proceso de la luteólisis implica a enzimas proteolíticas, especialmente las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estas enzimas se mantienen bajo control inhibitorio por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) secretados por las células lúteas esteroidogénicas, y como las concentraciones de TIMP no varían en el tejido lúteo hasta el final de la fase lútea, se cree que la luteólisis implica un incremento directo de la expresión de MMP. Además el ovario humano contiene el sistema completo de la interleucina 1, lo que proporciona otra fuente de enzimas citolíticas.

La supervivencia del cuerpo lúteo está prolongada por la aparición de un nuevo estímulo de intensidad rápidamente creciente, la hCG. Este nuevo estímulo aparece en primer lugar en el pico del desarrollo del cuerpo lúteo (9-13 días después de la ovulación), justo a tiempo para evitar la regresión lútea. La hCG sirve para mantener la esteroidogénesis vital del cuerpo lúteo aproximadamente hasta las semanas novena y décima de la gestación, momento en que la esteroidogénesis placentaria está bien establecida, en algunas gestaciones, hacia la séptima semana de gestación. Además, el rescate del cuerpo lúteo por un embarazo precoz con la hCG se asocia al mantenimiento del aparato vascular (no al crecimiento de nuevos vasos), un proceso dependiente de los factores angiogénicos VEGF y angiopoyetina dos.

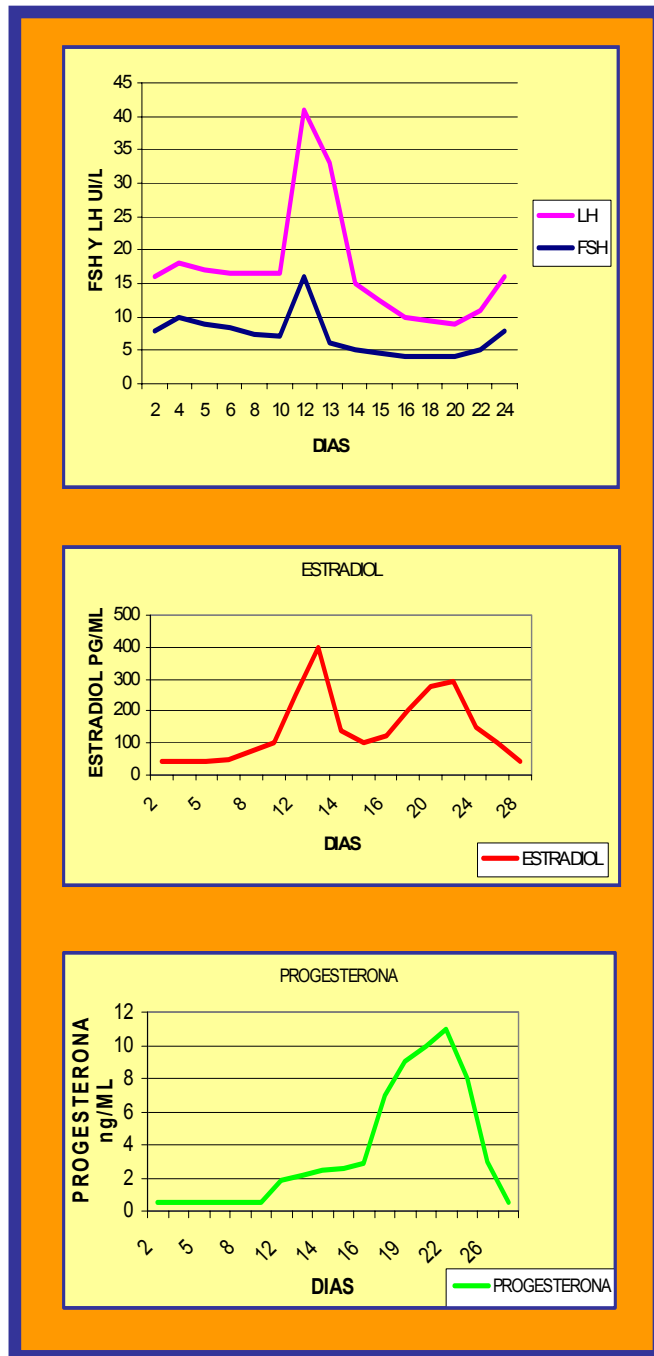
A diferencia del patrón bifásico demostrado por la concentración circulante de progesterona (reducción tras la ovulación y luego un nuevo pico más alto en la mitad de la fase lútea), las concentraciones de ARNm de las dos enzimas

principales implicadas en la síntesis de progesterona son máximas en el momento de la ovulación y descienden durante la fase lútea, lo que indica que la vida del cuerpo lúteo se establece en el momento de la ovulación y que la regresión lútea es inevitable a menos que el cuerpo lúteo sea rescatado por la hCG de la gestación.

Todos estos cambios que suceden en los ovarios a lo largo del ciclo sexual femenino también ocurren a otros niveles como el endometrio y el cérvix, determinando la aparición de la menstruación cada 28 días. Los cambios que acontecen en el endometrio a lo largo del ciclo sexual femenino se denominan ciclo menstrual.



**Figura 4.** Ciclo menstrual, ciclo ovárico y concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas en el ciclo sexual femenino.



**Figura 5.** Concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y hormonas ováricas en el ciclo sexual femenino.

### **Ciclo endometrial:**

El endometrio está constituido por dos capas: la capa basal que no sufre cambios a lo largo del ciclo y dónde se sitúan las bases de las glándulas endometriales y el estroma endometrial denso, y la capa funcional que se

descama con cada menstruación para regenerarse a lo largo del ciclo y está formada por tejido conectivo laxo. El ciclo menstrual o ciclo mensual endometrial se divide en tres fases que se exponen a continuación: fase proliferativa, fase secretora y menstruación.

- Fase proliferativa:

Tras la descamación endometrial que tiene lugar durante la menstruación, el endometrio del inicio de fase proliferativa es muy fino y está constituido únicamente por las escasas células epiteliales situadas a nivel de la base de las glándulas y por las células localizadas en el estroma endometrial (Figura 6a). Estas células son las responsables de reepitelizar el endometrio durante los días previos a la ovulación, bajo la influencia de los estrógenos circulantes. Por otra parte, el moco cervical también por acción estrogénica se vuelve más filante durante la fase proliferativa para facilitar el paso de los espermatozoides al interior de la cavidad uterina.

- Fase secretora:

Durante la fase secretora, el endometrio está sometido al estímulo de los estrógenos y de la progesterona producido por el cuerpo lúteo. El aporte estrogénico permite la continuidad del estímulo proliferativo del endometrio, mientras que la acción progestágena contribuye al aumento de la vascularización endometrial, y a la formación de depósitos de glucógeno, lípidos y proteínas, que nutrirán al embrión antes y durante su implantación. El endometrio secretor se caracteriza por la tortuosidad de sus glándulas y de su vascularización así como por su mayor espesor comparado con el endometrio de la fase proliferativa (Figura 6b). Este aumento del grosor endometrial durante la fase secretora se debe a la proliferación del endometrio y al aumento de las secreciones glandulares que vierten su contenido a la cavidad uterina.



Figura 6a. Endometrio proliferativo

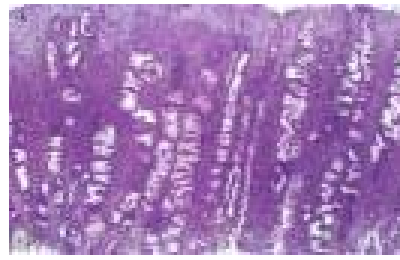


Figura 6b. Endometrio secretor

**Figura 6.** Cortes histológicos del endometrio en diferentes fases del ciclo.

- Menstruación:

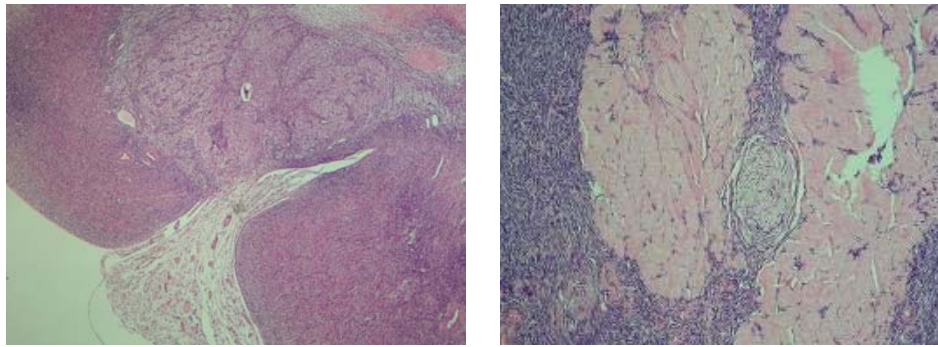
La involución del cuerpo lúteo supone una disminución drástica de los niveles de estrógenos y progesterona. Al carecer de su estímulo, las glándulas endometriales y los vasos empiezan a atrofiarse. Por otra parte, las prostaglandinas circulantes aumentan al final de la fase proliferativa provocando un vasoespasmo que contribuye a la necrosis vascular y a la formación de áreas de sangrado. Estas zonas de hemorragia separan las capas superficiales del endometrio de la cavidad uterina hasta conseguir que el endometrio se descame por completo. El tejido descamado y la sangre son expulsados del útero a lo largo de los 3 a 7 días que dura la menstruación.

### 3. HISTOLOGÍA DEL CUERPO LÚTEO.

Después de la ovulación el día 14 de un ciclo menstrual típico de 28 días, y en ausencia de fertilización, el folículo ovulatorio colapsado se transforma en el cuerpo lúteo menstrual (CLM), de 1,5 a 2cm, una estructura redondeada de contorno festoneado, con un centro relleno de un coágulo hemorrágico focal; y de un color que cambia durante la fase lútea, de marrón a amarillo-naranja según va adquiriendo más lípidos. Ocasionalmente, el CLM es quístico, pero esto es más característico del cuerpo lúteo gestacional. Si el quiste sobrepasa los 3cm, la estructura se designa como quiste de cuerpo lúteo, y si es menor, cuerpo lúteo quístico.



Las células de la granulosa luteinizadas del CLM maduro son células poligonales de 30 a 35µm, con citoplasma eosinófilo que contiene numerosos lípidos y un núcleo esférico con uno o dos nucleolos grandes. Las características histoquímicas de estas células varían según la edad del CLM pero generalmente son células esteroideogénicas.



**Figura 7.** Cortes histológicos del cuerpo lúteo.

La teca interna forma una superficie externa irregular que va engrosando un septo vascular que se extiende en el centro de la estructura del CLM. En los estados precoces del CLM, las células de la teca luteinizadas son aproximadamente la mitad de tamaño que las células de la granulosa luteinizadas; contienen un núcleo ovalado o redondo con un único y prominente nucleolo. Su citoplasma, que es menos abundante, contiene vacuolas lipídicas que son más grandes de las encontradas en las células luteinizadas de la granulosa.

Durante la maduración del CLM, los capilares de la teca interna penetran en la granulosa y alcanzan la cavidad central. Los fibroblastos que acompañan los vasos forman una red densa que se introduce en la granulosa y crea la zona central fibrosa de la cavidad.

Si no se produce la fecundación, comienzan cambios involutivos a los 8 ó 9 días post-ovulación. Las células de la granulosa luteinizadas empiezan a disminuir de tamaño, sus núcleos comienzan a hacerse picnóticos y acumulan abundante citoplasma lipídico. Hay una infiltración progresiva de linfocitos T (la mayoría CD8) y células de la línea monolitos-macrófagos. Hay un

descenso de enzimas asociadas con la biosíntesis esteroidea y un incremento de enzimas hidrolíticas. Estas células en ocasiones se disuelven y son fagocitadas. Durante un periodo de varios meses, ocurre una progresiva fibrosis del cuerpo lúteo, con conversión a corpus albicans.

### Corpus Albicans

El CLM en regresión es invadido por tejido conectivo que gradualmente lo convierte en una cicatriz, el corpus albicans. El cuerpo lúteo degenerado y el nuevo corpus albicans contienen macrófagos con pigmento de hemosiderina. El corpus albicans maduro está bien circunscrito, tiene bordes enrevesados y está compuesto principalmente de fibras colágenas densamente empaquetadas con fibroblastos ocasionales adheridos. Ocasionalmente, el corpus albicans puede calcificarse o volverse quístico. La mayoría se reabsorben y son reemplazados por estroma ováricos, aunque a menudo persisten corpus albicans en ovarios de mujeres menopáusicas.

## **4. ESTUDIO BÁSICO DE LA PAREJA INFÉRIL.**

Las causas de esterilidad son múltiples y dependen tanto de la mujer como del varón o de ambos. Por lo tanto, antes de abordar cualquier tratamiento de esterilidad, se debe realizar un diagnóstico etiológico exhaustivo con el fin de orientar a la pareja en un sentido (seguir intentando gestación espontánea por un plazo limitado de tiempo) u otro (iniciar un tratamiento de inducción de la ovulación, inseminación artificial, fecundación in vitro o cualquier otra técnica de reproducción asistida). Generalmente, el estudio de la pareja infértil se plantea a partir de 1 año sin conseguir gestación de manera espontánea, aunque en ciertos casos como las mujeres mayores de 35 años, se inicia el estudio más precozmente.

En nuestro centro, el estudio básico de la pareja infértil se realiza según lo propuesto por protocolo por la SEGO (1999):

1. Anamnesis: Debe incluir una historia personal y familiar, con especial atención a los antecedentes ginecológicos, menarquia y tipo menstrual, antecedentes genésicos, uso de anticonceptivos y existencia de enfermedades de transmisión sexual. La exposición a sustancias tóxicas y la consanguinidad también se preguntarán a la pareja.

2. Exploración física general y ginecológica. Es importante anotar el peso y la talla de la mujer.

3. Analítica general y serologías. Las serologías frente a rubéola, toxoplasma, lúes, hepatitis B y C y VIH se realizarán de rutina. La toma de exudados vagino- cervicales para la detección de gonococo, chlamydias, tricomonas y otras enfermedades de transmisión sexual, sólo se realizará en caso de alta sospecha de las mismas.

4. Ecografía ginecológica transvaginal.

5. Determinaciones hormonales.

- *La evaluación de la reserva ovárica* se realizará durante la primera fase del ciclo menstrual en los días 3º a 5º, mediante la determinación de las hormonas FSH, LH, estradiol, prolactina y TSH.

- *La ovulación* puede diagnosticarse con la determinación de la progesterona sérica en fase mesolútea durante los días 21º a 23º, momento que se aprovechará para una segunda determinación de prolactina.

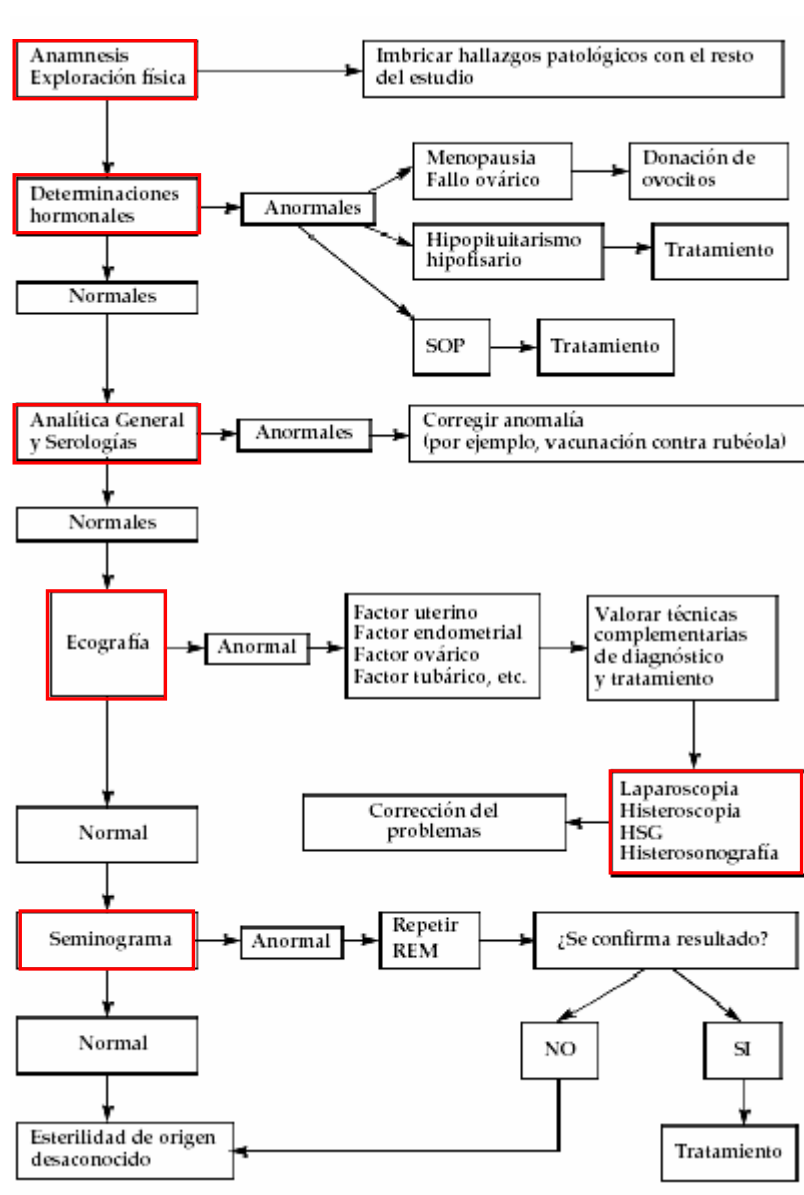
6. Hiterosalpingografía (HSG). Permite comprobar la permeabilidad tubárica.

7. Evaluación del factor masculino. Se hace mediante un seminograma en el cual se valoraran los parámetros expuestos anteriormente. Si existen anomalías, se completará el estudio del semen con la realización de un REM (Recuento de Espermatozoides Móviles).

En la actualidad, el test post coital, la biopsia de endometrio y la determinación de la temperatura basal no se consideran pruebas que deban formar parte del estudio básico de esterilidad. Sin embargo, otras pruebas sí son de utilidad cuando no se llega a un diagnóstico certero o cuando se quiere ahondar en él. Así, la laparoscopia, la histeroscopia y la

histerosonografía son pruebas a las que recurre con frecuencia el especialista en reproducción para afinar en el diagnóstico etiológico de la esterilidad.

La Figura 8 representa el árbol de decisiones del diagnóstico básico en esterilidad propuesto por la SEGO 1999 en su protocolo nº 74. Si bien el diagnóstico puede obtenerse en cualquier punto del estudio, advierten que debe continuarse con el resto del estudio con el fin de no pasar por alto otros problemas que pudieran existir.



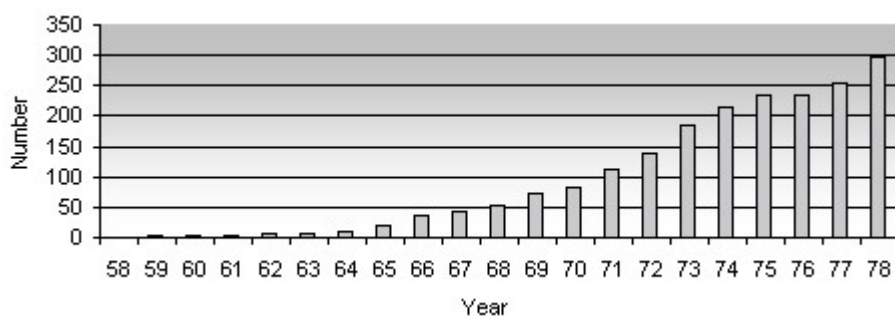
**Figura 8.** Árbol de decisiones del diagnóstico básico en esterilidad propuesto por la SEGO en su protocolo nº 74

## II. ULTRASONOGRAFÍA Y POWER DOPPLER. EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y ESTADO ACTUAL DE LA TÉCNICA APLICADA AL ESTUDIO DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

### 1. REVISIÓN HISTÓRICA DE LA ECOGRAFÍA Y DEL DOPPLER APLICADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA.

La búsqueda constante de nuevas técnicas de imagen, así como la mejoría de las ya existentes, tiene como objetivo aportar la mejor información posible al clínico. En este sentido, la ecografía en ginecología ha experimentado un importantísimo avance en las últimas décadas desde sus albores hacia la mitad del siglo veinte.

En 1945, Dussik neuropsiquiatra vienés, fue el primer médico que empleó los ultrasonidos como método diagnóstico. A él le siguieron otros autores como Heinrich Netheler (Viena), o André Denier (Paris), pioneros en experimentar el uso clínico de los ultrasonidos. Pero sin duda fue Ian Donald quien pasó a la historia como el padre de la ecografía clínica. Donald (1910-1987) se formó como ginecólogo-obstetra en la Saint Thomas Medical School de Londres. El 7 de Junio de 1958 publicó en The Lancet el que a la postre sería considerado el artículo más relevante en la historia de la ultrasonografía: "Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound". Dicha publicación supuso el despegue de los ultrasonidos como método diagnóstico en medicina (Gráfica 2). En 1961 realizó los primeros estudios sobre ecografía en modos A y B para su aplicación en el campo de la ginecología.



**Gráfica 2.** N° de publicaciones sobre la aplicación de los ultrasonidos en Ginecología y Obstetricia en función del año.

A partir de los descubrimientos de Donald y de otros autores, la ecografía experimentó un avance imparable. Así, las primeras ecografías en tiempo real datan de 1966 de manos de Hofman, Holländer y Weiser mientras que la primera sonda vaginal con aplicación clínica (también en tiempo real) apareció en el mercado en 1985 ideada por Kretz Technik®.

En cuanto al Doppler, sus primeras aplicaciones en el campo de la ginecología y obstetricia se limitaban a la comprobación del latido cardiaco fetal y de la posición de la placenta (1964-66). En este sentido, el equipo de Rushmer publicó en 1967 en JAMA uno de los primeros y más importantes artículos en aquellas fechas: “Clinical applications of transcutaneous ultrasonic flow detector”. De estos primeros usos del Doppler se pasó en los años 70 y 80 a la utilización del Doppler para el estudio del retraso de crecimiento intrauterino y la preeclampsia.

Hoy en día, la ecografía representa un método de diagnóstico insustituible en ginecología y obstetricia. A pesar de ser una técnica de aparición relativamente reciente, ha ido evolucionando a gran velocidad de manera que en estos momentos, la aplicación clínica de la ecografía en 3 y 4 dimensiones es sin duda el presente y sobre todo el futuro del diagnóstico por imagen en ginecología y obstetricia.

## 2. ECOGRAFÍA BIDIMENSIONAL:

### 2.1. PRINCIPIOS FISICOS DE LOS ULTRASONIDOS:

El ultrasonido es un sonido cuya frecuencia (mayor de 20.000 Hz) se sitúa fuera del oído humano. Al chocar contra una superficie reflectante, los ultrasonidos se reflejan produciendo un eco. La ecografía consiste básicamente en realizar un barrido de los órganos internos mediante el empleo de los ultrasonidos para posteriormente visualizar en diferentes modos (modo M, modo B) los ecos obtenidos.

- Características de las ondas ultrasónicas:

Un ciclo es el trayecto de la onda entre dos puntos idénticos. (Figura 6)

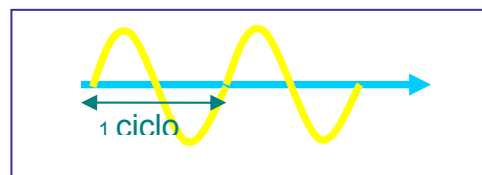
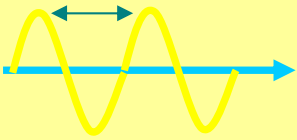
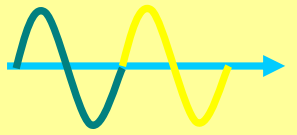
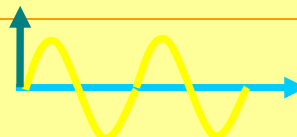


Fig. 9: Representación de un ciclo de ultrasonidos

La tabla 2 compila las características de las ondas y sus definiciones.

- Características de los ecos de ultrasonidos:

La superficie de la piel y las interfases de los diferentes tejidos atravesados por el haz de ultrasonidos, van a actuar como reflectantes del sonido. Estas interfases son el resultado de una diferencia de impedancia entre las mismas al paso del haz, o lo que es lo mismo, de una resistencia desigual al paso del sonido por los tejidos.

CARACTERÍSTICA	DEFINICIÓN
FRECUENCIA (f)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de los ciclos en un determinado tiempo.</li> <li>• Se mide en Hz</li> <li>• En la práctica clínica: 1-20MHz</li> </ul>
PERIODO	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo que se tarda en completar un ciclo.</li> <li>• <math>1/f</math></li> <li>• a mayor frecuencia, menor</li> </ul>
LONGITUD DE ONDA ( $\lambda$ )	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se mide en longitud</li> <li>• <math>\lambda = \text{velocidad del sonido}/f</math></li> <li>• A mayor frecuencia, menor longitud de onda y mayor</li> </ul>
AMPLITUD	 <p>Es la distancia máxima a la que una molécula es</p>

**Tabla 2.** Características de las ondas ultrasónicas y sus definiciones.

La producción y las características de los ecos obtenidos durante la realización de un barrido ultrasonográfico, depende de una serie de principios físicos expuestos a continuación:

a) Reflexión:

Cuando un haz pasa por un tejido, parte del mismo se refleja hacia la fuente emisora, mientras que el resto continúa como haz transmitido hacia el siguiente tejido que tendrá diferente impedancia. La cantidad de sonido reflejado dependerá de la impedancia entre los tejidos, siendo máxima cuando la diferencia de impedancia es mayor (por ejemplo tejido blando-gas). (Figura 10)

El ángulo de reflexión dependerá de la uniformidad de la superficie atravesada. Así, superficies homogéneas y lisas dan reflexiones especulares del haz, mientras que las rugosas e dishomogéneas producen reflexiones difusas de pequeños ecos multidireccionados. (Figuras 11a y 11b).



b) Refracción:

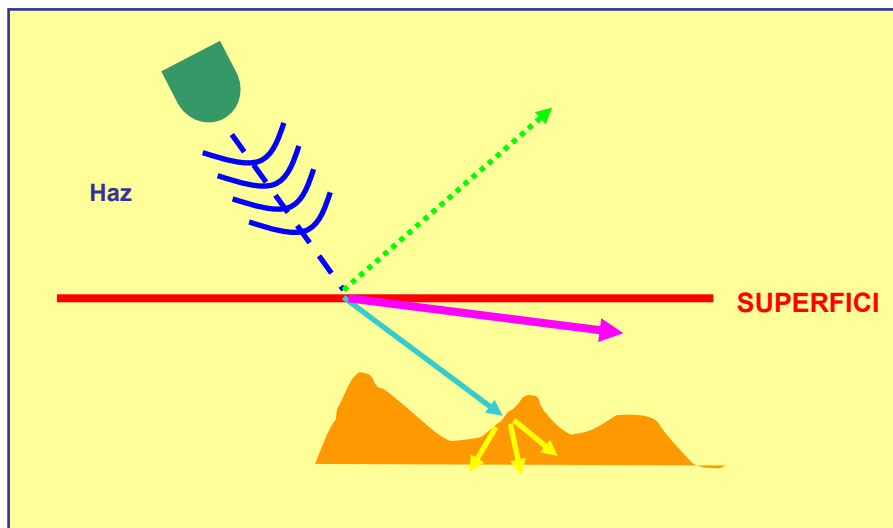
Se define como la desviación de la dirección del haz producida por la diferencia en la velocidad de propagación del sonido ( $c_1$  y  $c_2$  respectivamente) en los dos medios que atraviesa. (Figura 10)

c) Absorción:

Es la cantidad de energía del haz consumida cuando éste atraviesa un medio, transformándose habitualmente en calor. Depende de la frecuencia de la onda (mayor absorción a mayor frecuencia), la viscosidad del medio y la capacidad de relajación de las moléculas. (Figura 10)

d) Atenuación:

Es la disminución exponencial de la intensidad del haz de ultrasonidos con la distancia recorrida. Se mide en dB. de intensidad perdida por cm. de tejido atravesado en profundidad. Al igual que para la absorción, grandes frecuencias de ondas son más atenuadas.



**Figura 10.** Representación de las características de los ecos de ultrasonidos.

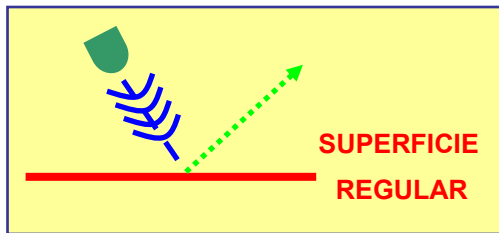


Figura 11a

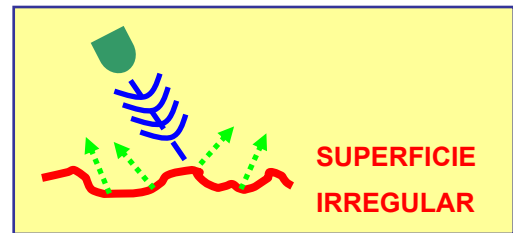


Figura 11b

**Figuras 11a y 11b.** Representación del fenómeno de refracción en ecografía.

11a. Refracción unidireccional.

11b. Refracción difusa.

## 2.2. INSTRUMENTACIÓN E IMAGEN ECOGRÁFICA:

- Instrumentación:

Un equipo de ultrasonidos consta de tres bloques: el *transductor ultrasónico o sonda* (Figuras 12a y 12b), encargado de la adquisición de datos, un *bloque electrónico* cuya misión consiste en tratar y transformar los datos obtenidos, y finalmente un *monitor* que presentará los datos.



Figura 12a



Figura 12b

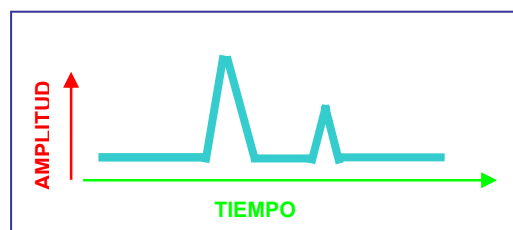
**Figuras 12a y 12b.** Ejemplos de sondas ecográficas abdominal y endovaginal respectivamente.

El transductor consta de varios elementos: superficie, cristales piezoeléctricos, lente, adaptador de impedancia, amortiguador, cable y conector y puede ser de dos tipos, mecánico con focalización fija o electrónico con activación global de los cristales y por tanto con focalización dinámica que permite una imagen más uniforme. Existen varios tipos de sondas

ecográficas, con diferente aplicabilidad cada una de ellas. Las sondas convexas suelen utilizarse en ecografía abdominal y se aplican al estudio de la ginecología y obstetricia; las endocavitarias micro convexas se emplean igualmente en ginecología para exploraciones transvaginales y transrectales; las lineales son utilizadas para realizar exploraciones mamarias; mientras que las sondas vector se usan para cardiología. Finalmente estarían las sondas especiales para adquisición de volúmenes en 3 dimensiones (3D) y en 4 dimensiones o tiempo real denominadas sondas estacionarias.

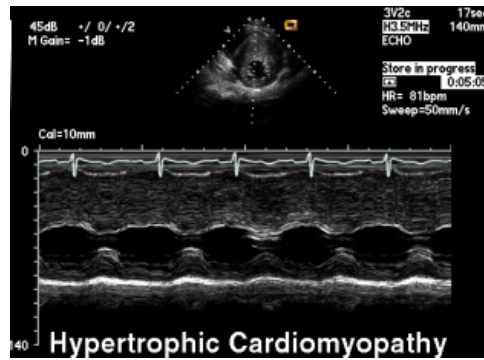
La parte electrónica, se encarga de recibir y tratar la señal convirtiendo la imagen analógica en digital, que posteriormente será emitida por el transductor.

- Modos de representación de la imagen ecográfica:
  - MODO A: modelo unidimensional de representación donde los impulsos ecográficos se representan en forma de picos. Se puede calcular el tiempo transcurrido entre dos picos dividiendo la distancia entre ambos por la velocidad del sonido.



**Figura 13.** Esquema pulso ecográfico

- MODO M: Se desarrolló para el estudio de las estructuras cardíacas. Es un modo de representación bidimensional, en el que los movimientos de los órganos estudiados quedan registrados como ondulaciones. Permite calcular los tiempos de las aceleraciones, deceleraciones o de cualquier otro tipo de movimiento.



**Figura 14.** Ejemplo de representación de los impulsos ecográficos en modo A.

- MODO B: Modo de representación bidimensional que permite la obtención de imágenes anatómicas en ecografía.



**Figura 15.** Ejemplo de representación de los impulsos ecográficos en modo B. Sección longitudinal del útero.

## 2.3. PRINCIPIOS FÍSICOS DEL DOPPLER.

### A) Doppler Velocidad:

Las imágenes generadas por los ultrasonidos sobre los líquidos en movimiento (flujos) se deben al principio Doppler. Los ultrasonidos son emitidos en forma de pulsos. Si a lo largo del trayecto chocan con un flujo en movimiento, se genera una onda ultrasónica que se reflejará con una velocidad diferente a la que tenía cuando se emitió; siendo la frecuencia la variable principal en el color Doppler velocidad. De esta manera, gracias al

Doppler se puede calcular la velocidad del flujo y su dirección, en función de la siguiente ecuación:

$$F_d = \frac{2F_e v \cos\theta}{c}$$

Dónde:

- $F_d$  es la frecuencia diferencial o cambio de frecuencia Doppler (frecuencia emitida – frecuencia recibida)
- $F_e$  es la frecuencia emitida por el transductor
- $V$  es la velocidad del flujo
- $\cos\theta$  es el coseno del ángulo formado entre la dirección de la onda y la dirección del movimiento, en este caso el flujo sanguíneo.
- $C$  es la velocidad del ultrasonido en el tejido

Cuando la frecuencia de recepción es mayor que la de emisión, el flujo se acerca a la sonda, es positivo. Por lo contrario, el flujo es negativo cuando se aleja de la sonda, es decir cuando la frecuencia de recepción es menor que la de emisión. Los equipos Doppler presentan filtros de alta y baja frecuencia para eliminar las señales de movimiento provenientes de los tejidos y de las paredes de los vasos. En ginecología el filtro más usado es el de 50 Hz, aunque se debe tener cuidado, porque la utilización de dichos filtros a veces impide detectar vasos de baja velocidad.

Existen dos tipos de Doppler, el continuo y el pulsado. El primero se caracteriza por la emisión continua de ondas de emisión y recepción y no es capaz de determinar la profundidad a la que se encuentran los vasos. Es muy útil en cardiología dónde se usa para medir altas velocidades en vasos como las carótidas.

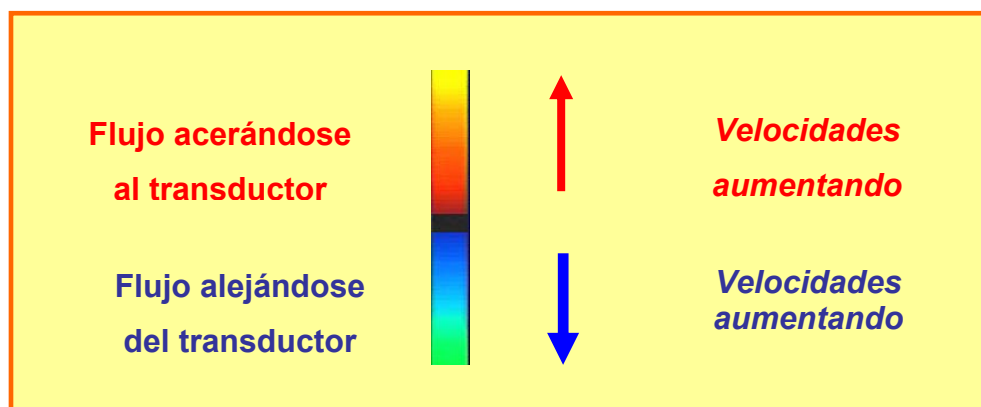
El Doppler empleado en ginecología y obstetricia es el pulsado; como su nombre indica, se caracteriza por la emisión pulsátil de las ondas acústicas,

permitiendo medir la profundidad del vaso. Puede visualizarse en forma de Doppler color o de Doppler pulsado.

✓ **Doppler color:**

La señal Doppler color se codifica sobre las imágenes en modo B en tiempo real en forma de píxeles de diferentes colores, según los cambios de frecuencia provocados por el movimiento del flujo.

El flujo que se *acerca* al transductor, se codifica en color rojo mientras que el flujo que se *aleja* de la sonda se codifica en azul (Figura 16). El flujo turbulento de altas velocidades se codifica en la gama de colores amarillo-verde.



**Figura 16.** Representación del sistema de codificación Doppler color.

Existen diversos factores que afectan al Doppler color:

- Potencia acústica.
- Selección de frecuencias.
- Región de interés.
- Foco.
- Posición del transductor respecto al vaso.

✓ **Doppler espectral:**

Se define como la codificación de la señal Doppler en forma de onda sonográfica. Proporciona información sobre el cambio de la velocidad de flujo del vaso a lo largo del ciclo cardíaco.

Para obtener una onda de flujo, se visualiza el vaso en modo B. En segundo lugar se procede a la obtención de la onda de flujo intentando que el ángulo de insonación entre el vaso y el transductor sea el menor posible. Una onda nítida con entre 3 y 5 ondas idénticas es suficiente para realizar en ella las mediciones que estimemos necesarias.

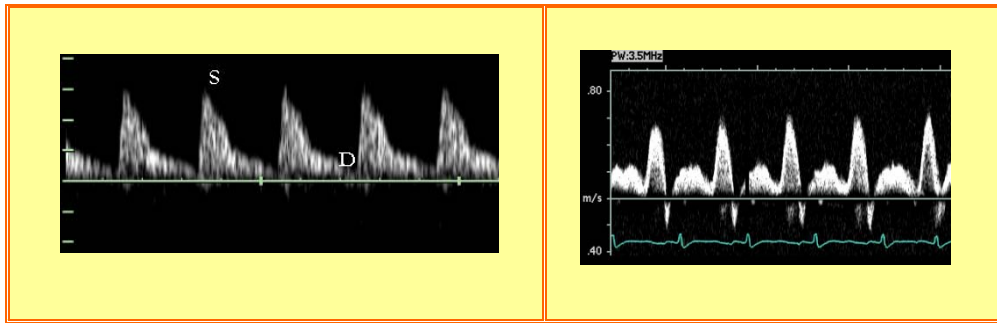
Al igual que en el estudio del Doppler color, existen diversos factores que pueden afectar al Doppler pulsado espectral, enumerados a continuación:

- Potencia acústica.
- Escala de velocidades (PRF bajas en vasos de baja velocidad pueden provocar aliasing).
- Tamaño del volumen de muestra: su ajuste al vaso estudiado permite obviar la insonación de vasos adyacentes.
- Ángulo de insonación.

**Análisis de la onda de flujo:**

En la onda de flujo arterial se identifican un pico de máxima velocidad que corresponde con el pico sistólico (S) y un punto en el que la velocidad es mínima y corresponde con la diástole (Figura 17).

La onda de flujo arterial puede ser analizada de manera cuantitativa, gracias a la presencia de una serie de índices fluxométricos:



**Figura 17.** Dos ondas arteriales en las que se muestran los valores máximos de la velocidad sistólica (S) y diastólica (D).

- Índice de resistencia o de Pourcelot (IR):  $S-D/S$
- Índice de pulsatilidad (IP):  $S-D/\text{media de S y D}$
- Índice sístole diástole:  $S/D$
- Time Average Maximum Velocities (TMAX): media aritmética entre las velocidades máximas que nos proporciona el ecógrafo.
- Velocidad Máxima sistólica y diastólica.

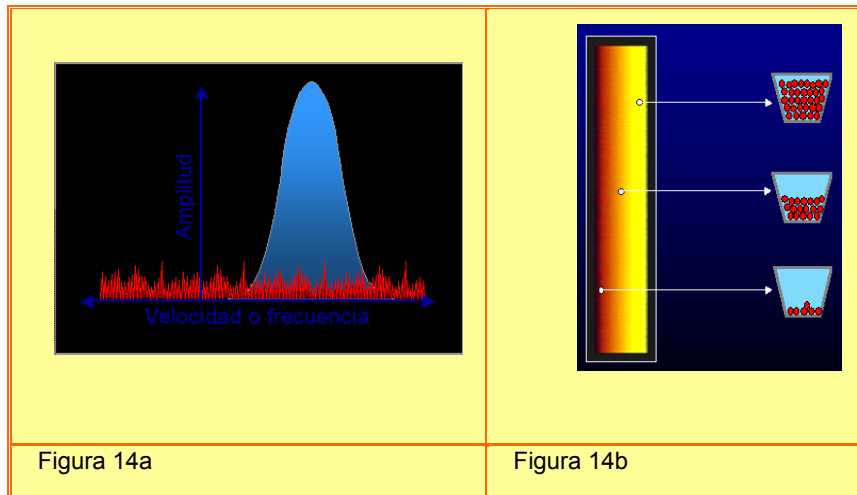
### 1. Doppler energía o power Doppler:

- ✓ Definición del power Doppler (PD):

El Power Doppler color se caracteriza por eliminar la variable frecuencia y por limitarse a cuantificar los flujos en función de su *amplitud*. De esta manera, consigue disminuir la dependencia del ángulo de insonación a la vez que se eliminan algunos artefactos del Doppler velocidad como el aliasing que es un artefacto de frecuencia.

Si bien el power Doppler no proporciona información alguna sobre la velocidad o la dirección de los flujos, sí es capaz de cuantificar la cantidad de sangre que pasa por un tejido en un determinado momento. La representación de las escalas de energía o lo que es lo mismo, de la cantidad de eritrocitos o intensidad de sangre que pasa por el tejido, se realiza en una escala de colores (Figura 18b)





**Figura 18.** Power Doppler color.

Figura 18a. Representación de una onda de ultrasonido. Solo se considera el parámetro amplitud en el power Doppler.

Figura 18b. Escala de colores del power Doppler en función del número de eritrocitos.

✓ Características del power Doppler (PD):

- Aumento de la sensibilidad.
- Descubre flujos de muy bajas velocidades y bajo volumen.
- No existe la limitación por artefactos debidos a la frecuencia que sí está presente en el Doppler velocidad.
- La amplitud de la energía, solo está relacionada con los ecos, no con los ruidos. (Ecografía práctica en Obstetricia y Ginecología. SESEGO 2005)

#### 2.4. ESTUDIO DEL ÚTERO Y DE LOS OVARIOS MEDIANTE ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL BIDIMENSIONAL:

Una vez estudiados los principios básicos de la ecografía bidimensional, se iniciará un repaso de la exploración ecográfica transvaginal del aparato genital interno femenino y en particular del útero y de los ovarios haciendo especial hincapié en el estudio del endometrio y de los folículos. Posteriormente, se evaluará la reproducibilidad de la técnica para el estudio del endometrio y del ovario en reproducción.

- **ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSVAGINAL DEL ÚTERO:**

El estudio del útero debe comprender la evaluación de su tamaño, orientación (anteversión, posición indiferente o retroversión) y forma (principalmente si es regular o irregular), así como la valoración del endometrio, miometrio y cérvix (*AIUM guidelines*)

- **Diámetros del útero:**

La longitud uterina se mide en un corte longitudinal, y corresponde a la distancia entre el fondo del útero y el cérvix. El tamaño anteroposterior se mide en el mismo corte trazando un eje perpendicular al anterior y que vaya desde la pared anterior a la pared posterior del útero. El diámetro transversal se mide en el eje coronal.

- **Estudio del endometrio:**

El estudio ecográfico del endometrio comporta la valoración de los siguientes parámetros:

- Grosor endometrial (en mm): El grosor endometrial es el parámetro más objetivo en el estudio ecográfico bidimensional del endometrio. Para determinarlo, se debe realizar un corte longitudinal (aunque es posible hacerlo en un corte transversal) de la cavidad uterina buscando el punto de máximo espesor mediante un barrido de la cavidad de cuerno a cuerno. Todo el endometrio debe estar comprendido entre los caliper, lo que supone incluir las líneas endometriales de las caras anterior y posterior del útero, excluyendo si lo hubiese, el fluido intracavitario - técnica de la “doble línea”-. (Bajo, y cols. 1999)

- Ecoestructura endometrial: La ecoestructura endometrial se valora mediante la determinación de los siguientes ítems: homogeneidad del endometrio, refringencia, presencia o no de fluido intracavitario, y regularidad de los límites endometriales con conservación o no del halo subendometrial. Como se verá más adelante, en ecografía en

reproducción los dos patrones mas importantes son el patrón en triple línea, característico del endometrio periovulatorio, y el patrón hiperecogénico típico de la fase secretora.

- Estudio del miometrio y del cérvix:

En ambos casos deben estudiarse los cambios con respecto al contorno normal, la ecogenicidad y la presencia de masas. El estudio del grosor miometrial en los casos en los el endometrio tumoral invade el miometrio, tiene especial interés en el pronóstico pre quirúrgico del carcinoma de endometrio.

- **ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSVAGINAL DE LOS OVARIOS:**

- Diámetros del ovario:

Los ovarios se sitúan por delante de la arteria hipogástrica o iliaca interna, lateralmente al útero y superficiales al músculo obturador interno. Deben medirse sus tres diámetros, anteroposterior, longitudinal y transversal (*AJUM guidelines*).

- Recuento y tamaño folicular:

Como parte del estudio ecográfico bidimensional del ovario sano, debe hacerse un recuento del número de folículos en situación basal durante la fase folicular precoz.

Asimismo, es imprescindible medir el tamaño de los folículos principalmente de aquellos con un diámetro mayor por encima de 10 mm, que corresponden a folículos dominantes. Para ello, debe medirse el diámetro mayor del folículo.

▪ **REPRODUCIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL BIDIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DEL OVARIO Y DEL CUERPO LÚTEO:**

- Reproducibilidad de la ecografía transvaginal en el estudio de los ovarios:

Como se verá más adelante, el estudio ecográfico del ovario en reproducción es una de las piezas claves tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los ciclos o en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica. El desarrollo de la ecografía transvaginal ha ido en paralelo con los avances de la medicina de la reproducción. Una vez más, la aplicación de un método diagnóstico a la práctica clínica diaria requiere conocer con exactitud su reproducibilidad.

En 1999, Sheffer (a) realizó una ecografía transvaginal a 81 mujeres voluntarias sanas y fértiles (entre 25 y 46 años de edad) durante la fase folicular precoz de 3 ciclos consecutivos, determinando el volumen ovárico y el número de folículos antrales en cada mujer durante cada ciclo. Observó que la reproducibilidad del recuento de folículos en dos ciclos consecutivos era como mucho moderada, y que dicho recuento se correlacionaba negativamente con la edad de las pacientes ( $R = -0,67$ ).

En 2002, este mismo autor (Scheffer, y cols. (b)) estudió la reproducibilidad intra e interobservador del recuento folicular mediante ecografía bi y tridimensional. La reproducibilidad de la ecografía bidimensional para el recuento folicular fue excelente hallando un Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI) de 0,98 (IC de 95% = -5; +4,1)

Así pues, la ecografía bidimensional es un método reproducible para el recuento de folículos antrales. Esto es de vital importancia para la valoración de la reserva ovárica mediante ecografía transvaginal.

## ▪ **APLICACIONES DE LA ECOGRAFÍA Y EL DOPPLER EN REPRODUCCIÓN.**

La ecografía ginecológica bidimensional resulta hoy en día una técnica imprescindible para el diagnóstico de la patología reproductiva así como para la valoración de la reserva ovárica y de la respuesta del endometrio y de los folículos a la estimulación hormonal tanto en el ciclo natural como en el ciclo estimulado. Resulta por lo tanto impensable abordar el estudio funcional de la esterilidad sin recurrir al estudio ultrasonográfico. Los puntos en los que se ha venido utilizando la ecografía en reproducción son los siguientes.

### A. Estudio de esterilidad.

- Valoración de la anatomía de la pelvis, útero y ovarios.
- Estudio del ciclo natural y de la ovulación.
- Estudio de malformaciones uterinas.
- Descartar patología asociada benigna o maligna (tumores ováricos, pólipos, endometriomas, miomas, hidrosálpinx...).

### B. Ayuda a las técnicas de reproducción asistida.

- Valoración de la reserva ovárica.
- Seguimiento del ciclo estimulado ( medición de tamaño y número de folículos, morfología y grosor endometrial...).
- Control de los cuadros de hiperestimulación.
- Punción folicular ecoguiada.
- Transfer embrionario...

### C. Seguimiento de las etapas iniciales de la gestación.

- Comprobación de vesícula intrauterina.
- Diagnóstico de gestaciones ectópicas.
- Número de embriones inicial y latido cardíaco.
- Desaparición de alguna de las vesículas...

En este apartado, repasaremos la aplicabilidad de la ecografía ginecológica convencional para el estudio del ovario y del endometrio en reproducción centrándonos principalmente en el diagnóstico de la reserva ovárica y de la calidad ovocitaria así como en los marcadores ecográficos endometriales de implantación embrionaria.

- **Ecografía transvaginal en el estudio del ovario en reproducción. Diagnóstico de la reserva ovárica y calidad ovocitaria:**

- ✓ Marcadores de la reserva ovárica:

Es bien conocido, que frente a la presencia de pacientes con baja respuesta, existen otras pacientes en las que la estimulación hormonal puede llevar a una hiperrespuesta. Resulta fundamental, determinar cuales son los parámetros que nos pueden ayudar a predecir la respuesta ovárica con el fin de ajustar lo mejor posible la dosis necesaria de gonadotropinas, más aún si se trata del primer ciclo de estimulación ovárica.

La edad ha sido considerada tradicionalmente como uno de los parámetros predictores de respuesta ovárica. En 1990, Jacobs, examinó 486 ciclos de estimulación ovárica e inseminación intrauterina y demostró que existía una relación lineal de diversos parámetros con el aumento de la edad de las pacientes. El número de ampollas de hMG empleadas era mayor a más edad ( $r = 0.79$ ;  $P < 0.05$ ), así como los días de estimulación ovárica ( $r = 0.73$ ;  $P < 0.01$ ), mientras que los niveles de estradiol el día de la hCG ( $r = -0.92$ ;  $P < 0.0001$ ), el número de folículos de más de 15 mm ( $r = -0.61$ ;  $P < 0.05$ ), y la tasa de crecimiento del estradiol ( $r = -0.92$ ;  $P < 0.0001$ ) disminuían con la edad. Todo esto explicaba según los autores la menor fertilidad de las mujeres mayores. Si bien es cierto que las mujeres más jóvenes suelen tener una mejor reserva ovárica que las de más edad, existen casos de mujeres jóvenes con una reserva ovárica francamente disminuida como aquellas con

un fallo ovárico oculto o una insuficiencia ovárica incipiente. Estas pacientes se caracterizan por unos niveles elevados de FSH, baja inhibina folicular y LH normal (Cameron, y cols. 1998, Buckler, y cols. 1991). En 1988, Cameron trazó el perfil de estas pacientes con un fallo ovárico oculto que se caracterizaban por la triada de infertilidad, reglas regulares y elevadas concentraciones plasmáticas de FSH.

### Parámetros hormonales y pruebas dinámicas.

- Inhibina folicular: Las mujeres entre 45 y 49 años, tienen niveles de inhibina B (responsable de la retroalimentación de la FSH durante la fase folicular) mas bajos en la fase folicular (Klein, y cols. 1996). Esta disminución de la inhibina, se inicia temprano, pero se acelera después de los 40 años.

- FSH basal: La determinación basal de FSH durante el tercer día del ciclo menstrual es mejor predictor de la respuesta ovárica que la edad (Toner, y cols. 1991) y es independiente de esta (Scout (a), y cols. 1989). Analizando 1478 ciclos consecutivos de FIV Toner realizó diversos análisis de regresión que indicaron la utilidad de la determinación de la FSH basal y de la edad en la predicción de la tasa de cancelación, el pico de estradiol, el número de ovocitos aspirados y su tasa de fertilización y la tasa de gestación. El valor de la edad y de la FSH basal eran independientes en la predicción de la respuesta ovárica, sin embargo la FSH resultó ser un mejor predictor que la edad de todos los parámetros que miden la reserva ovárica y su uso conjunto con la edad permite cuantificar con precisión la reserva ovárica

- Los niveles de FSH elevados el tercer día del ciclo (por encima de 12 UI/L, pero especialmente mayores de 20 UI/L), se asocian con mal resultado de FIV (Toner, y cols. 1991). La probabilidad de embarazo incluso con inducción de la ovulación y Técnicas de Reproducción Asistida

(TRA) es prácticamente nula si la FSH basal se sitúa por encima de 25 UI/L o si la paciente tiene más de 44 años (Pearlstone, y cols. 1992). El aumento de la FSH basal se debe a una disminución de la cantidad de los ovocitos. Si además se añade el factor edad, estos ovocitos serán de menor calidad, con lo cual disminuyen las probabilidades de embarazo.

- (por encima de 80 pg/mL) también se asocian a una disminución de la probabilidad de embarazo (Buyalos, y cols. 1997). Este aumento del estradiol basal asociado a FSH alta, se debe al reclutamiento acelerado de folículos en respuesta a la elevación inicial de la FSH en los años que preceden a la menopausia. La elevación conjunta de la FSH y el estradiol basal se asocia con una respuesta muy pobre a la estimulación.

- Test del clomifeno: Consiste en administrar una dosis de 100 mg/día de clomifeno durante los días 5º a 9º del ciclo. Se compara posteriormente los niveles de FSH obtenidos los días 3º y 10º. La elevación de la FSH 26 UI/L o más con respecto a la basal, se correlaciona con una mayor probabilidad de fracaso de la estimulación ovárica (Navot, y cols. 1987). Un resultado anormal a la prueba del clomifeno supone un mal pronóstico independientemente de la edad de la mujer. Así, Scott en un estudio realizado en 1993 con 236 mujeres que acudieron a la consulta de esterilidad, observó que una respuesta anormal al test de clomifeno se correlacionaba con una menor tasa de gestación independientemente de la edad de la paciente (9% de embarazos frente al 43% en mujeres con respuesta apropiada,  $p < 0,004$ ).

Otros tests dinámicos menos utilizados para la valoración de la respuesta ovárica son el test de EFFORT, el de GnRH o el de HMG.

Todos estos parámetros son adecuados para predecir una respuesta ovárica disminuida, pero no predicen con exactitud las posibilidades reales de embarazo en aquellos casos en los que se logra inducir la ovulación.



### Parámetros ecográficos.

- Volumen ovárico: Syrop, y cols. (1995), realizó una revisión retrospectiva sobre 188 ciclos FIV, comparando el volumen ovárico antes de iniciar el tratamiento con el pico de estradiol, número de ovocitos y de embriones obtenidos y con la tasa de embarazo. Concluyó que la medición del volumen ovárico en fase mesolútea, era un buen predictor de la respuesta ovárica y de las tasas de embarazo, número de ovocitos, y número de embriones en un ciclo FIV.

En este sentido, también parece que un volumen ovárico basal inferior a  $3\text{cm}^3$  medido por ultrasonografía transvaginal convencional predice una mala respuesta a la inducción de la ovulación (Lass, y cols. 2001). En efecto, este autor comparó dos grupos de pacientes de edades similares sometidas a ciclos FIV; el grupo A,  $n=17$  con un volumen ovárico  $<3\text{ML}$  y el grupo B,  $n=123$  con un volumen ovárico  $\geq 3\text{ML}$ . Observó que las concentraciones de FSH basal eran mayores en el grupo con menor volumen ovárico (9,5 vs. 7 mUI/ML;  $p=0,025$ ) y que la posibilidad de cancelar el ciclo por baja respuesta también era mayor en ese grupo (52,8% vs. 8,9%;  $p<0,001$ ). Asimismo, el grupo con mayor volumen ovárico, requirió menores dosis de gonadotropinas durante la estimulación ( $p<0,01$ ) y las pacientes del grupo B obtuvieron un mayor número de ovocitos por ciclo (11 vs. 6.8;  $p<0,05$ ).

- Recuento folicular: El recuento folicular basal tras supresión hipofisaria permite predecir la respuesta ovárica mejor que la edad y el volumen ovárico. Los ovarios se clasifican siguiendo este criterio en normales (indican normorespuesta a la estimulación ovárica) si tienen entre 5 y 10 folículos (ff) de entre 2 y 5 mm, inactivos (indican hiporespuesta a la estimulación ovárica) si tienen menos de 5 ff y poliquísticos (indican riesgo de hiperrespuesta a la estimulación ovárica) si hay más de 15 ff (Tomas, y cols. 1997).

Chang (1998) realizó un estudio prospectivo siguiendo 149 ciclos de FIV en los cuales midió el número de folículos antrales durante el 3º día del ciclo, dividiendo a las pacientes en 3 grupos según tuvieran hasta 3 folículos, entre 4 y 10 folículos ó más de 11 folículos. Observó que la tasa de cancelación era significativamente mayor en el primer grupo comparada con los otros dos (68% vs. 5,3% y 0% respectivamente) y que la tasa de embarazos era mayor según aumentaba el número de folículos antrales, no habiendo gestaciones entre aquellas pacientes con menor recuento folicular (0% vs. 23,7% y 36,8% respectivamente). Además vio que el número de folículos disminuía proporcionalmente con la edad de la paciente y el aumento de las tasas de FSH.

Por lo tanto parece que el recuento de folículos antrales es un buen marcador tanto de la reserva ovárica como de la respuesta a la estimulación ovárica. No deberían realizarse ciclos de estimulación ovárica sin la realización de un recuento folicular previo que entre otras cosas permite ajustar la dosis de gonadotropinas y ofrecer un pronóstico a la pareja.

- Doppler color y pulsado:

Engmann, y cols. , en un estudio observacional prospectivo publicado en 1999 en Fertility and Sterility con 88 pacientes sometidas a supresión hipofisaria durante ciclo de FIV, observaron que la velocidad pico sistólica en el estroma ovárico era el factor predictivo más importante de la respuesta ovárica en pacientes con FSH basal normal, por encima de la FSH basal, la edad de la paciente, el estradiol basal o el cociente FSH/LH. Además la tasa de embarazo ajustada a la edad de las pacientes era significativamente mayor en aquellas con una velocidad pico sistólica en el estroma ovárico superior a 10cm/s.

Agrawal (1998) también midió la velocidad pico sistólica en el estroma ovárico de 60 pacientes (días 2-3 de un ciclo FIV) de las cuales 24 tenían ovarios poliquísticos o estaban diagnosticadas de síndrome de ovario

poliquístico, observando en este subgrupo de pacientes una mayor velocidad pico sistólica en el estroma ovárico ( $p < 0,001$ ) lo que reflejaba una mayor vascularización ovárica y un riesgo incrementado de hiperestimulación ovárica.

De estos dos estudios se deriva que la presencia de un flujo sanguíneo estromal disminuido en fase folicular precoz se correlaciona con una menor tasa de embarazo, mientras que el riesgo de hiperestimulación ovárica aumenta en aquellas mujeres con aumento del flujo estromal como las pacientes con ovarios poliquísticos (POC).

✓ Predicción por ecografía de la calidad del ovocito:

Tamaño del folículo

Desde el inicio de las técnicas de reproducción asistida, el tamaño folicular ha sido considerado un marcador de calidad ovocitaria, siendo mayor el porcentaje de ovocitos maduros en los folículos grandes que en los pequeños (Edwards, y cols. 1980).

Doppler perifolicular

La lógica hace suponer que a mayor vascularización folicular, mayor grado de oxigenación de los folículos y por tanto mayor calidad ovocitaria. Se han considerado dos parámetros a la hora de categorizar la calidad ovocitaria en función del Doppler perifolicular: la velocidad máxima pico sistólica y el mapa color perifolicular.

○ Velocidad máxima pico sistólica Como ya se ha comentado anteriormente, la velocidad máxima pico sistólica, se define como la velocidad máxima alcanzada por la onda de flujo durante la sístole. Frente a los estudios de Engmann, y cols. 1999 y Agrawal, y cols. 1998 que valoraban la respuesta ovárica en función de la vascularización del estroma

ovárico, Coulam (1999) se centró en el estudio de la vascularización perifolicular como marcador pronóstico en técnicas de reproducción asistida. Analizando 106 ciclos FIV en pacientes con hipotética baja respuesta (mayores de 37 años, baja respuesta previa a la estimulación con gonadotropinas, o fracasos múltiples en FIV previas), observó que la posibilidad de gestación en un ciclo de FIV y transferencia embrionaria era mayor si al menos uno de los folículos periovulatorios (mediciones realizadas el día de la hCG), presentaba una velocidad pico sistólica perifolicular igual o superior a 10 cm/s ( $p < 0,05$ ). Junto a esta valoración cuantitativa del flujo perifolicular, Coulam (1999) también definió una forma de categorizar cualitativamente la vascularización perifolicular con implicaciones pronósticas para la respuesta ovárica que se describe a continuación:

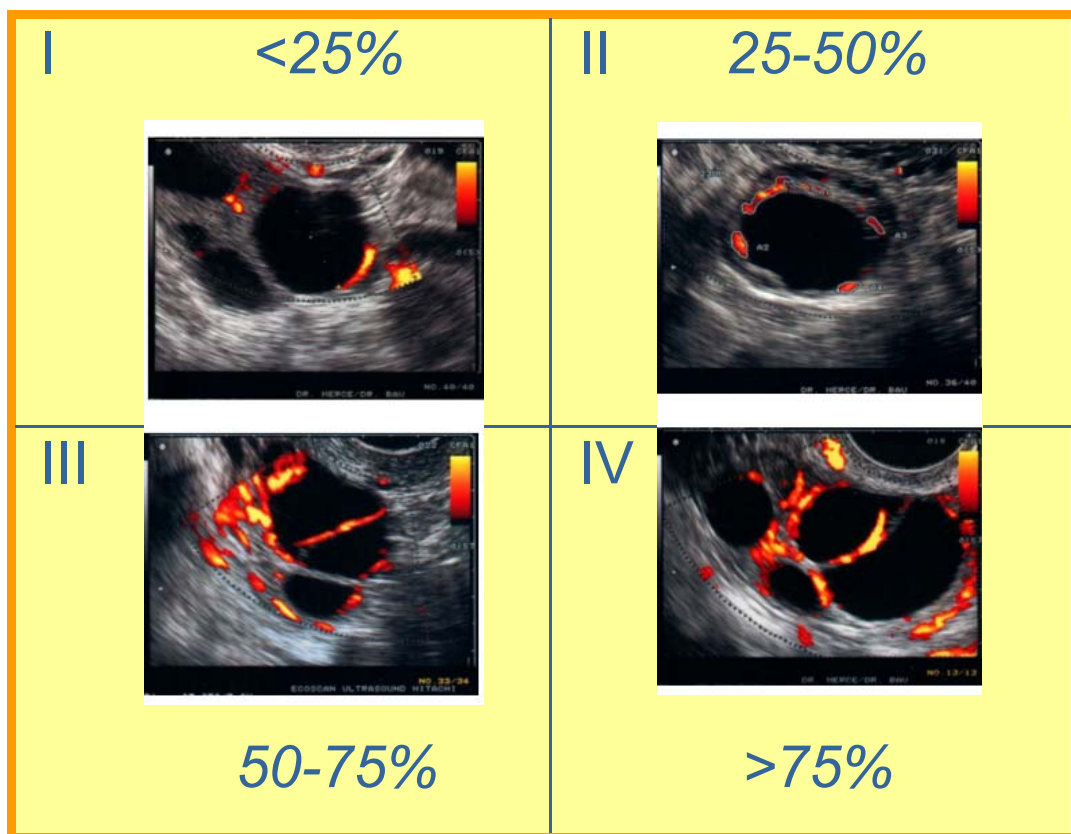
- Mapa color perifolicular En 1999, Coulam definió 4 tipos de folículos periovulatorios según el porcentaje de vascularización perifolicular (Tabla 3). De esta forma, los folículos pueden clasificarse en grado I: menos del 25 % del perímetro folicular está vascularizado, grado II: vascularización entre el 25 y el 50% del perímetro folicular, grado III: entre el 50 y el 75% y grado IV: más del 75% del perímetro folicular está vascularizado. Esta clasificación se correlaciona en la práctica clínica con un mayor número de ovocitos recuperados en ciclos FIV en aquellos folículos más vascularizados, (Oyesanya, y cols. 1996), que además serán más maduros y tendrán una mayor tasa de fertilización (Bhal, y cols. 1999).

Así, Oyesanya utilizó en 1996 una clasificación similar a la realizada por Coulam del Doppler perifolicular (denominada índice de vascularización perifolicular, y que representa la proporción de folículo en que capta Doppler) el día de la hCG como marcador del número de ovocitos obtenidos por punción folicular. Demostró que el índice de vascularización perifolicular se correlacionaba positivamente con el número de ovocitos recuperados.

Por su parte, Bhal (y cols. 1999) focalizó su estudio en la correlación entre vascularización perifolicular (según la clasificación de Coulam) y la calidad

ovocitaria y embrionaria (estudio prospectivo, n=1285 folículos). Este autor observó que el diámetro folicular, la tasa de recuperación ovocitaria, el número de ovocitos maduros y su tasa de fertilización eran significativamente mayores ( $p<0,05$ ) y la tasa de triploidías significativamente menor ( $p<0,05$ ) en los ovocitos más vascularizados.

La exploración ecográfica del ovario, asociada al uso del Doppler, es un marcador de reserva ovárica de innegable valor en la clínica diaria que se asocia a otros parámetros como la edad y las determinaciones hormonales basales o tras los tests dinámicos. Por otra parte, la ecografía ginecológica convencional en 2 dimensiones es una herramienta indispensable para controlar el ciclo ovárico y conocer en qué momento se debe inducir la ovulación en base, fundamentalmente, al tamaño folicular. No obstante, otros parámetros como el Power Doppler, pueden ayudar al estudio del ciclo ovárico, aportando además información adicional sobre las posibilidades de conseguir una gestación una vez inducida la ovulación. Si bien es cierto que gracias a la ecografía bidimensional y al power Doppler se puede afinar mucho en el diagnóstico de madurez folicular y en el pronóstico de gestación, son muchos los casos de pacientes sometidas a ciclos de estimulación hormonal con inseminación artificial intrauterina con semen capacitado (IAC-SC), que a pesar de tener ciclos con un control ecográfico óptimo, no consiguen gestación.



**Tabla 3.** Clasificación de la vascularización perifolicular según el porcentaje de color mediante power Doppler:

Grado I: mapa color en menos del 25% del perímetro folicular.

Grado II: mapa color en el 25 al 50% del perímetro folicular.

Grado III: mapa color en el 50 al 75% del perímetro folicular.

Grado IV: mapa color en más del 75% del perímetro folicular.

Es por ello que la aparición de una nueva ecografía en 3 dimensiones y la angiografía power Doppler 3D (APD 3D) pueden ser de gran utilidad para ofrecer a las parejas una información más detallada en cuanto al pronóstico gestacional en un determinado ciclo a la vez que proporcionen al clínico datos que permitan optimizar el tratamiento.

- **Ecografía transvaginal en el estudio del cuerpo lúteo en reproducción.**

### Morfología del cuerpo lúteo

El cuerpo lúteo ha sido muy estudiado en ecografía bidimensional convencional, sobre todo a nivel funcional, pero pocos son los artículos que describen la morfología del mismo o lo clasifican en función de la misma.

El primero en describir cuatro tipos morfológicos de cuerpos lúteos fueron Nakata y cols. (Ultrasound Obstet Gynecol. 1992) que en 1992, investigaron el cuerpo lúteo mediante ecografía bidimensional en mujeres que iban a ser sometidas a una histerectomía, antes de que el cuerpo lúteo fuese extirpado. Sus imágenes ecográficas mostraban que el cuerpo lúteo tenía una zona central que podía variar de hipoecoica a hiperecoica. La parte periférica (la “pared” del cuerpo lúteo) tenía ecos más fuertes y podía medirse el grosor máximo y mínimo. Los resultados mostraron relación entre las medidas ecográficas y las medidas anatómicas. Basándose en estos hallazgos, sugirieron que un estudio ecográfico del cuerpo lúteo en la fase meso-lútea podría emplear esos criterios para clasificarlos en cuatro tipos. Tipo a: parte central hipoecoica con pared  $< 3\text{mm}$ ; tipo b: parte central hiperecoica con pared  $> 3\text{mm}$ ; tipo c: parte central hipoecoica con pared  $\geq 3\text{mm}$ ; y tipo d: parte central hiperecoica con pared  $\geq 3\text{mm}$ .

Ottander y cols. (Fertil Steril. 2004) evaluaron las características morfológicas del cuerpo lúteo humano en la fase lútea del ciclo menstrual, subyacentes de la apariencia ecográfica y la dinámica de flujo. Estudiaron veintiséis mujeres sanas con fertilidad probada e historia de ciclos menstruales regulares, programadas para histerectomía electiva o esterilización tubárica. Antes de la cirugía, se realizaba un estudio ecográfico estándar del cuerpo lúteo, incluyendo modo B y medidas en Doppler color. Tras comenzar la minilaparotomía, se extraía el cuerpo lúteo y se medía mediante un cálculo

digital. Concluyeron que había un alto grado de acuerdo entre la ecografía y las medidas anatómicas de los cuerpos lúteos extirpados quirúrgicamente.

El cuerpo lúteo muchas veces se diagnostica como un quiste ovárico patológico. Mercé y cols. (Acta Obstet Gynecol Scand. 1990) estudiaron el diagnóstico de ovulación real para ayudar al ecografista a reconocer el cuerpo lúteo. Estudiaron ampliamente la valoración ecográfica de los cambios cíclicos de las partes funcionales del ovario. Sugirieron que el diagnóstico de la ovulación durante la fase meso-lútea, tan sólo mediante la ayuda de la ecografía tenía la dificultad del reconocimiento del cuerpo lúteo. La morfología del CL es variable y en un 55% de sus casos estudiados, no se identificó. Ésta es la razón por la que proponen el Doppler para evaluar el flujo sanguíneo del folículo y del CL durante todo el ciclo ovárico. (Merce y cols. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; Tinkanen H. Acta Obstet Gynecol Scand 1994).

En 2005, Baerwald y cols. (Ultrasound Obstet Gynecol. 2005) estudiaron la morfología del cuerpo lúteo funcionante, mediante estudio ecográfico y hormonal del mismo durante la fase lútea. Describieron dos tipos morfológicos de cuerpos lúteos; aquellos con una parte central líquida y otra sin ella. Describieron que la evolución a cuerpo lúteo con una parte central líquida era un proceso fisiológico normal.



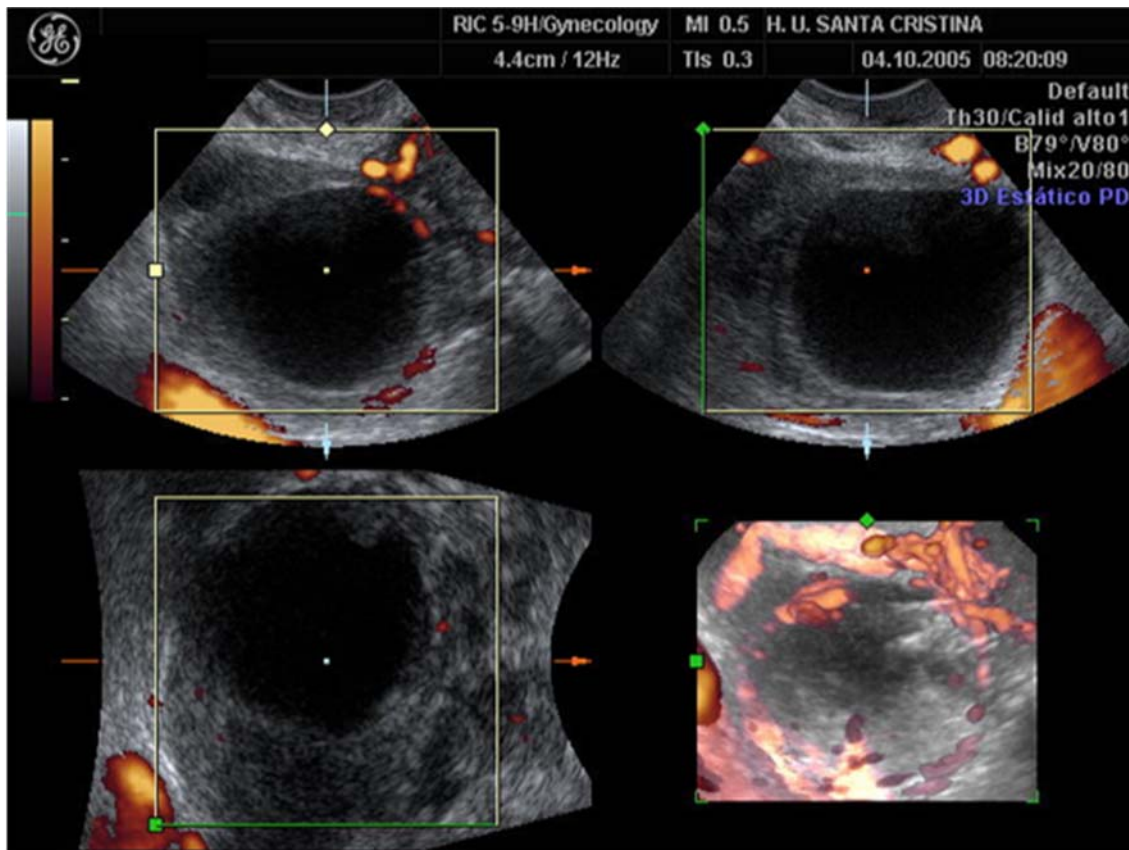
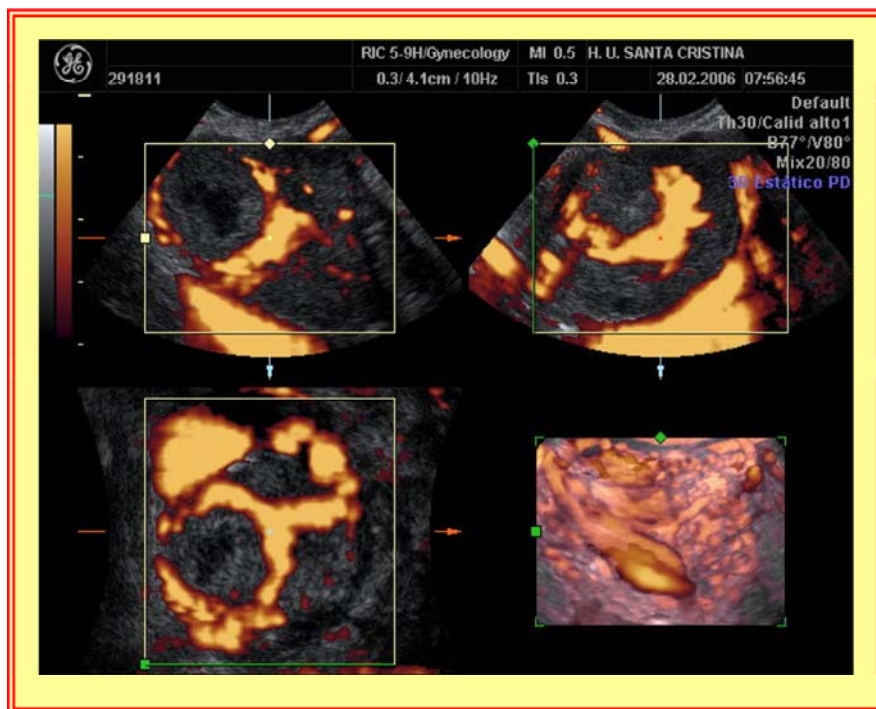


Figura 19: Cuerpo lúteo con parte interior líquida.VOCAL.

### Doppler del cuerpo luteo.

Desde el punto de vista de la exploración con Doppler el cuerpo lúteo se caracteriza por un aumento de la neoangiogénesis, que tiene como resultado la formación de una red vascular que lo rodea (anillo de fuego), que es más acentuado al explorarlo con power Doppler (figura 20). El cuerpo lúteo llega a recibir hasta un 90% del flujo del ovario en fase lútea media. Se producen una serie de cambios en la morfología de la onda de velocidad de flujo, aumentando las turbulencias y dando lugar a la llamada Onda de Conversión Lútea, descrita por Mercé en 1993 (Ecografía Doppler en obstetricia y ginecología. Interamericana McGraw-Hill, 1993), (Ultrasound Obstet Gynecol 2001).



**Figura 20:** Anillo de fuego del cuerpo lúteo.

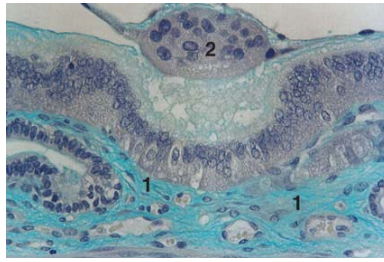
El cuerpo lúteo muchas veces se diagnostica como un quiste ovárico patológico. Mercé y cols. (Acta Obstet Gynecol Scand. 1990) estudiaron la forma de diagnosticar la ovulación real para ayudar al ecografista a reconocer el cuerpo lúteo. Estudiaron ampliamente la valoración ecográfica de los cambios cíclicos de las partes funcionales del ovario. Siguiendo los resultados de Tinkanen en 1994, (Acta Obstet Gynecol Scand 1994) sugirieron que el diagnóstico de la ovulación durante la fase meso-lútea, tan sólo mediante la ayuda de la ecografía tenía la dificultad del reconocimiento del cuerpo lúteo. La morfología del CL es variable y en un 55% de sus casos estudiados, no se identificó. Ésta es la razón por la que proponen el Doppler para evaluar el flujo sanguíneo del folículo y del CL durante todo el ciclo ovárico (Merce y cols., Ultrasound Obstet Gynecol 2001).

Varios autores han estudiado el cambio del flujo ovárico con Doppler durante el ciclo ovárico, entre ellos, Ottander y cols., (Fertil Steril. 2004 Jan) que evaluaron las características morfológicas del cuerpo lúteo humano en la fase lútea del ciclo menstrual, subyacentes de la apariencia ecográfica y la dinámica de flujo. Según sus resultados, concluyeron que la ecografía vaginal

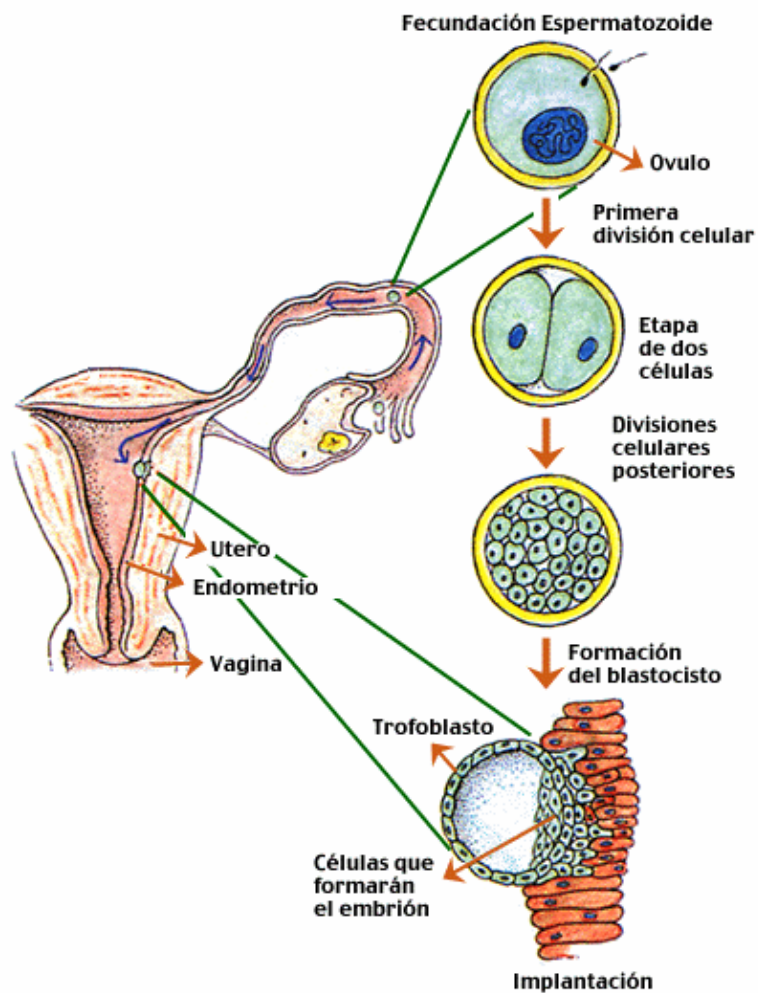
en combinación con las medidas de flujo del Doppler color es un método simple y repetible para evaluar el tamaño y la vascularización del cuerpo lúteo.

- **Ecografía transvaginal en el estudio del endometrio en reproducción.**

La implantación embrionaria se produce en un periodo concreto del ciclo que se sitúa desde el día 19 al 22 en lo que viene a llamarse ventana de implantación. Este proceso sucede cuando el embrión se halla en estado de blastocisto y requiere que concurren una serie de eventos que contribuirán al inicio de la gestación. En el momento de la implantación, el endometrio se encuentra en fase secretora o luteínica, fase caracterizada por la tortuosidad de las glándulas uterinas y por el crecimiento de las arterias superficiales. Durante este periodo de tiempo, el endometrio consta de tres capas, *capa compacta* superficial, *capa esponjosa* intermedia y *capa basal* delgada. En condiciones normales, el blastocisto se implanta en las caras anterior o posterior del útero entre los orificios de las glándulas para proseguir su desarrollo.



**Figura 21.** Imagen histológica de un huevo fecundado, en el día 9-10 post-implantación endometrial. Se observa la masa embrionaria central, rodeada por células citotroblásticas y, más periféricamente, por el sincitiotrofoblasto, el cual se halla en contacto directo con el endometrio decidualizado



**Figura 22.** Implantación embrionaria.

La valoración ecográfica del endometrio en reproducción está enfocada a tipificar aquellos patrones endometriales con mayor probabilidad de permitir una gestación. En ecografía convencional, los dos marcadores de implantación endometrial más usados son el grosor endometrial y el patrón morfológico en triple línea. En cuanto al Doppler, permite el estudio cualitativo y cuantitativo de la vascularización endometrial y del área subendometrial

✓ Grosor endometrial:

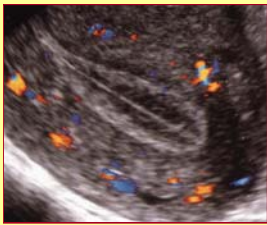
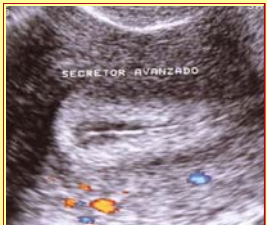
No se han observado diferencias significativas entre el grosor endometrial obtenido en los ciclos estimulados con diferentes pautas de inducción de la ovulación y el grosor endometrial de los ciclos espontáneos (Imoedemhe, y cols. 1987). Dado que las concentraciones de estradiol eran significativamente mayores en los ciclos estimulados que en los ciclos naturales, parece que el endometrio puede tener una respuesta máxima inducida por los estrógenos. Sin embargo, y a pesar de que no parece que exista una relación lineal entre el grosor endometrial y la probabilidad de gestación, sí es cierto que el grosor endometrial es muy sensible (95-100%) y ofrece un alto valor predictivo negativo (87-100%). Así un endometrio de menos de 7 mm de grosor el día de la administración de hCG ofrece muy escasas probabilidades de gestación (Friedler, y cols. 1996).

✓ Patrón endometrial:

Durante la fase *proliferativa*, el endometrio adquiere una morfología en triple línea (Figura 23) debido a la disposición de las glándulas, el escaso edema del estroma y las escasas secreciones. El endometrio típico de la fase *secretora* es por lo contrario muy hiperecogénico (Figura 17), debido a la cantidad de secreciones glandulares en respuesta al estímulo progestagénico.

De la misma manera que el grosor endometrial, el patrón ecográfico en triple línea tiene una elevada sensibilidad (79-100%) y un alto valor predictivo

negativo (VPN: 75-100%) a expensas de un elevado número de falsos positivos (57-91%). Así, la posibilidad de conseguir un embarazo en ausencia del patrón periovulatorio en triple capa es muy baja (Tan, y cols. 2000). De hecho, el patrón endometrial en triple línea es el que mejor predice la receptividad endometrial (Friedler, y cols. 1996)

	<p>(Figura 17a) Endometrio triple línea. Fase folicular.</p>
	<p>(Figura 17b) Endometrio hiperrefringente. Fase lútea.</p>

**Figura 23.** Patrones morfológicos endometriales:

23a: Endometrio triple línea.

23b: Endometrio hiperrefringente

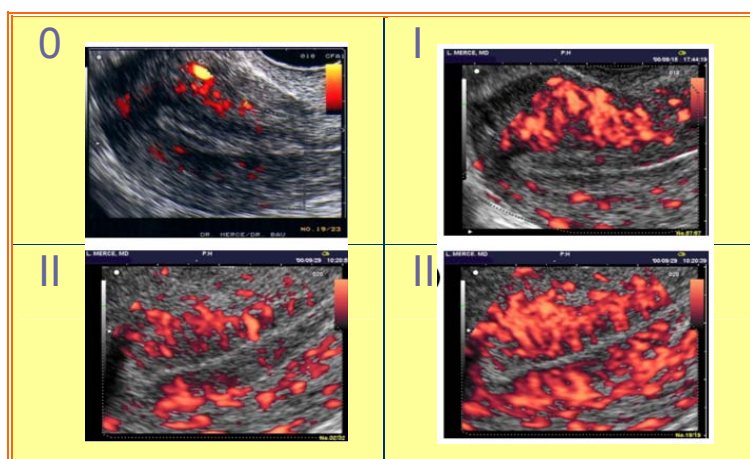
✓ Doppler endometrial:

El endometrio es el lugar dónde se va a producir la implantación, por lo que el estudio de la vascularización endometrio puede ser de interés para pronosticar la implantación. El Doppler pulsado endometrial y la valoración del mapa color son las dos herramientas que permiten el estudio de la perfusión endometrial en ecografía convencional.

### Mapa color endometrial

El mapa color de la vascularización endometrial puede clasificarse en 4 patrones (Mercé (a) y cols. 2001, figura 24):

- Tipo 0: no se visualizan vasos cerca del endometrio.
- Tipo I: Flujo periférico. La señal alcanza el borde hiperecogénico endometrial.
- Tipo II: Flujo medio. El mapa color ocupa la mitad externa del espesor endometrial.
- Tipo III: Flujo central. Los vasos alcanzan la cavidad endometrial en todo su espesor.



**Figura 24.** Clasificación de la vascularización endometrial según el grado de penetración en el endometrio mediante power Doppler:

*Grado 0: No se visualizan vasos.*

*Grado I: Flujo periférico. La señal alcanza el borde hiperecogénico endometrial.*

*Grado II: Flujo medio. El mapa color ocupa la mitad externa del espesor endometrial.*

*Grado III: Flujo central. Los vasos alcanzan la cavidad endometrial en todo su espesor*

La ausencia de mapa color a nivel endometrial y subendometrial se correlaciona con un fracaso absoluto de la implantación. Las tasas de gestación aumentarían cuando los vasos alcanzan al menos el borde periférico endometrial. Estas son las conclusiones a las que llegó Zaidi en un trabajo publicado en 1995 en el que realizaba una ecografía transvaginal con Doppler color el día de la administración de la hCG a 96 mujeres sometidas a

ciclos de FIV. No encontró diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación en función del grosor endometrial, de la velocidad pico sistólica subendometrial y del índice de pulsatilidad endometrial. Tampoco la morfología endometrial definida como patrón ecográfico A (hiperecogénico), B (isoecogénico) o C (triple línea) influyó en la tasa de gestación. Sin embargo, en ausencia de Doppler endometrial y subendometrial no se produjeron implantaciones ( $p < 0,05$ ) por lo que parece que la ausencia de vascularización endometrial y subendometrial el día de la hCG es un factor de mal pronóstico en FIV. No obstante, conviene recordar que la implantación embrionaria no se produce hasta bien adentrada la fase lútea con lo que la valoración del endometrio en fase mesolútea o justo el día del transfer embrionario, podría ser más interesante como pronóstico de implantación.

#### *Fluxometría Doppler endometrial*

En un estudio realizado por Kupesic, y cols. en 2001 con ecografía transvaginal bidimensional y tridimensional y power Doppler en 89 pacientes en ciclo de FIV, se observó una disminución de la resistencia de las arterias espirales y subendometriales medidas el día del transfer en aquellas pacientes que lograron gestación ( $IR = 0,53 \pm 0,04$  vs.  $0,64 \pm 0,04$  en gestantes vs. no gestantes respectivamente;  $p < 0,05$ ).

Por otra parte, Mercé (b) en 1995 demostró que la velocidad pico sistólica de las arterias endometriales en fase mesolútea está aumentada en aquellos ciclos que consiguen gestación.

Por lo tanto, parece que el endometrio ideal para conseguir una gestación, tendría un grosor por encima de 7 mm, morfología en triple línea, mapa color endometrial y presentaría un aumento de la velocidad pico sistólica en las arterias espirales con disminución de la resistencia de las mismas. Sin embargo, como ya se ha venido diciendo, el estudio ecográfico bidimensional del endometrio es muy poco específico aunque tiene un alto valor predictivo negativo a la hora de pronosticar posibilidad de gestación. Así, en



fecundación in vitro (FIV), la presencia de un endometrio subóptimo, puede indicar la cancelación del transfer embrionario, con el fin de congelar los embriones que se usarían posteriormente en un ciclo de embriones descongelados.

### **3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS SOBRE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL:**

#### **A. Adquisición y reconstrucción de volúmenes:**

##### ✓ Modo manual:

Actualmente, las ecografías tridimensionales, se obtienen directamente gracias a la existencia de las sondas estacionaria, que permiten la captación inmediata de volúmenes. Sin embargo, en una primera etapa del desarrollo de la ecografía tridimensional, los volúmenes orgánicos se reconstruían partiendo de imágenes seriadas ecográficas en modo B en lo que se llamaba *adquisición de datos en modo manual*. Estas imágenes, junto con los datos de posición se almacenaban en un ordenador para más tarde reconstruir la imagen 3D. A continuación, se van a recordar las características técnicas de las ecografías tridimensionales primitivas, para tratar de comprender mejor el fundamento de la técnica actual.

Para obtener una buena calidad de imagen en ecografía 3D, se deben considerar tres factores fundamentales en la técnica de exploración bidimensional:

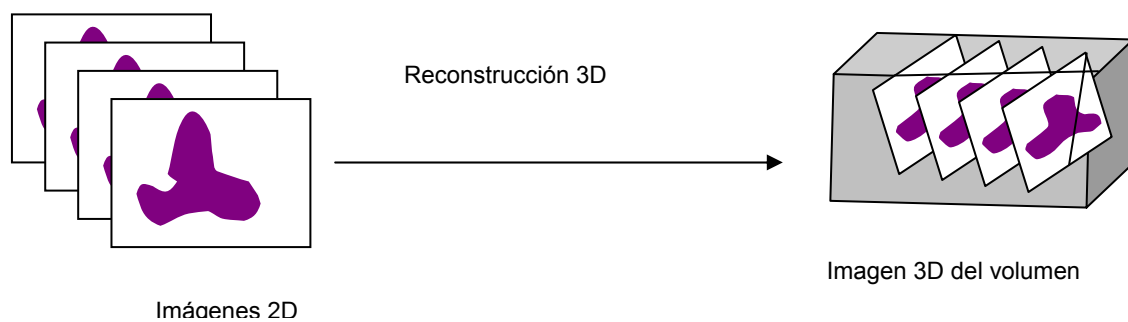
- a) Debe ser rápida, para así evitar artefactos de movimiento.
- b) Debe estar correctamente calibrada para evitar distorsiones y permitir medidas exactas.

- c) Debe realizarse en las mayores condiciones de comodidad posibles para así evitar obstáculos en la exploración.

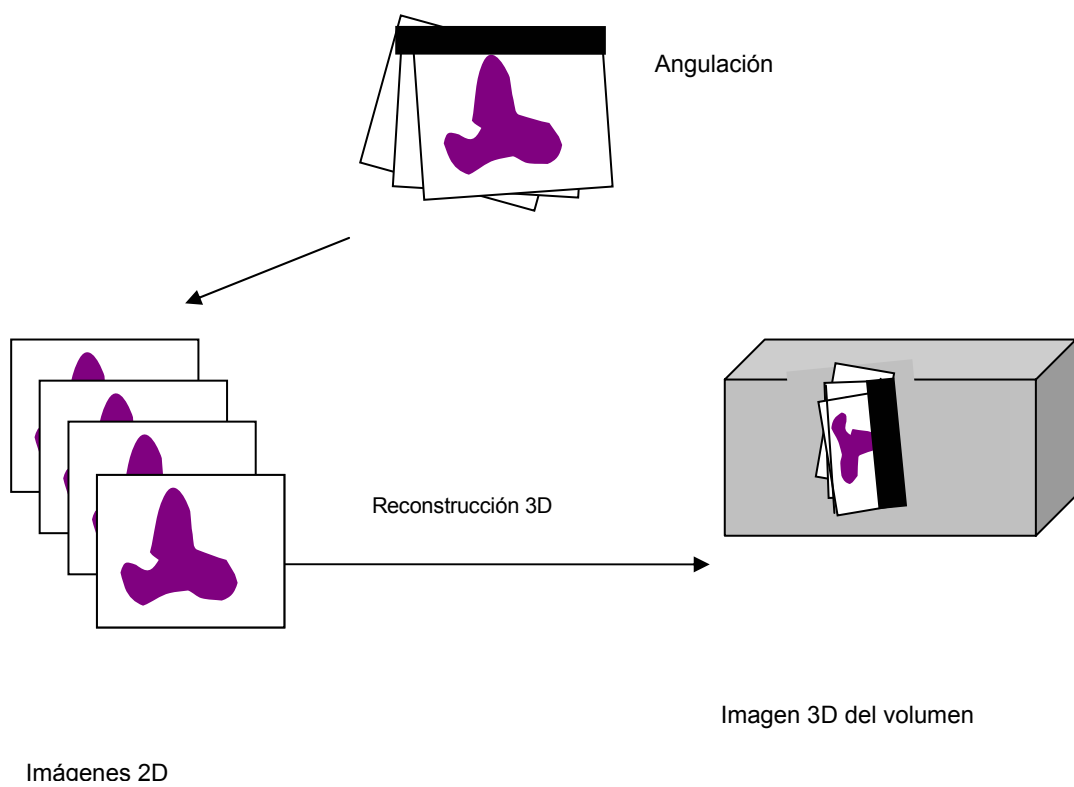
Según el tipo de adquisición de datos, pueden realizarse cortes en cuña, series de cortes paralelos, o rotaciones en torno a un eje central. Este último tipo de cortes es el que se obtiene con las sondas endocavitarias (transvaginal, transrectal...) y es por tanto del máximo interés en el campo que nos incumbe. Los tres tipos básicos de movimientos son el lineal (imágenes en paralelo), el movimiento de inclinación (cortes en cuña o abanico) y el rotacional (imágenes en hélice) (Figura 25). A cada uno de estos sistemas mecánicos le corresponden unas determinadas aplicaciones. Asimismo, cada uno tiene sus ventajas y sus inconvenientes (Tabla 4). Pero sin duda, en el campo del estudio de la pelvis femenina, los más utilizados son los cortes con movimiento de rotación, puesto que se trata de exploraciones realizadas con sonda endocavitarias (ecografía transvaginal).

TIPO DE SISTEMA	IMAGENES	VENTAJAS	INCONVENIENTES	USOS
LINEAL	Paralelos, a intervalos iguales	Geometría simple, fácil reconstrucción en 3D. Angulación fácil de interpretar en estudios Doppler	Mecanismo voluminoso	Mama Vascular
INCLINACIÓN	En abanico, a intervalos angulares iguales	Geometría simple, fácil reconstrucción en 3D. Mecanismo compacto	La resolución empeora con la profundidad	Obstetricia Abdomen Próstata
ROTACIÓN	En hélice, a intervalos angulares iguales	Ideal para estudios transcavitarios Mecanismo compacto	Cualquier movimiento en el eje de rotación genera artefactos en el centro de la imagen.	Ginecología Próstata

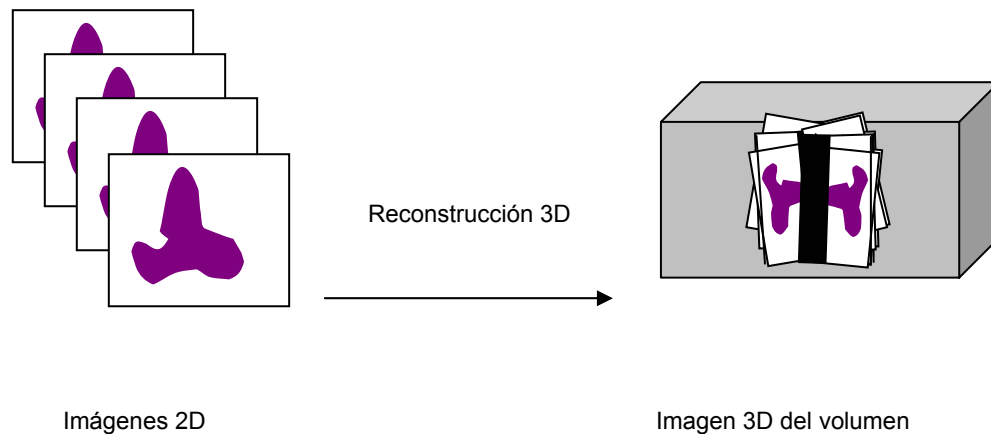
**Tabla 4.** Imágenes, ventajas, inconvenientes, y principales usos de los diferentes sistemas mecánicos de representación.



- **Figura 25a.** Esquema de la exploración lineal



- **Figura 25b.** Esquema de la exploración con angulación



- **Figura 25c.** Esquema de la exploración con rotación

- **RECONSTRUCCIÓN DE LA ECOGRAFÍA 3D:**

Una vez adquiridas las imágenes en 2D, y tras determinar su posición y orientación relativa en el espacio, se pueden reconstruir los datos 3D, mediante la colocación de cada imagen 2D en su posición relativa correcta con respecto al resto de las imágenes. La reconstrucción se realiza con dos métodos distintos: uno basado en las características de las imágenes y otro en los voxel.

a) Reconstrucción basada en las características:

Las imágenes 2D se analizan identificando las características deseadas en cada una de ellas. En ginecología, el estudio ecográfico 3D del endometrio puede realizarse trazando a mano el contorno del endometrio (identificando correctamente la interfase miometrio- endometrial) en las imágenes 2D.

La principal ventaja de este método es que al reducir los datos de la 3D a la simple descripción de contornos se reduce de forma importante la cantidad de información. Además, este método aumenta artificialmente el contraste entre las diferentes estructuras lo que lleva a una mejor apreciación de la anatomía. Sin embargo, con este método de reconstrucción se pierde gran cantidad de información sutil de los órganos estudiados. Otros inconvenientes son lo

tedioso del proceso de reconstrucción manual y la necesidad de un gran contraste en los tejidos estudiados para evitar artefactos y falsa información. Sigue siendo útil para la medición de estructuras llenas de líquido.

b) Reconstrucción basada en los vóxel:

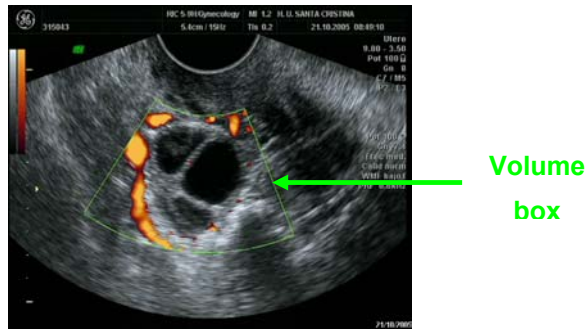
Utiliza las imágenes 2D para reconstruir un volumen basado en los vóxel (parrilla 3D de píxel). Para ello se coloca cada píxel de la imagen 2D en la localización geométrica de la matriz de volumen 3D.

Con este método, se conserva sin pérdidas toda la información original de manera que pueden generarse siempre las imágenes 2D originales. Sin embargo, si el volumen no se explora adecuadamente y entre las imágenes adquiridas quedan huecos mayores que la mitad de la resolución, el proceso de interpolación rellenará los huecos con una información que no representa la anatomía real.

Con este proceso, no se simplifica la información ni se asume que solo parte de ella es la deseable por lo que se manejan archivos de datos 3D muy amplios y por lo tanto difíciles de procesar y de almacenar.

✓ Modo automático:

Actualmente, la obtención de volúmenes se hace de forma automática, gracias a la aparición de las sondas estacionarias, que permiten un barrido del órgano a estudio sin necesidad de mover la sonda. Es la *adquisición de volúmenes en modo automático* (Bega, y cols. 2003). Para realizar una ecografía en 3D con los ecógrafos actuales se debe partir de la imagen en modo B, posteriormente se centra la “Volume box” (figura 26) sobre la región de interés que se desea estudiar para finalmente iniciar el barrido sin necesidad de mover la sonda. Con este método de adquisición de volúmenes, las medidas obtenidas son mucho más precisas.



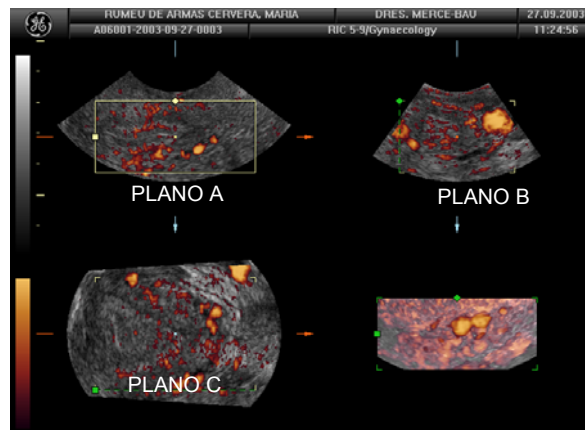
**Figura 26.** “Volume box” emplazado sobre la región de interés, en este caso el ovario.

## B. Visualización de las imágenes tridimensionales:

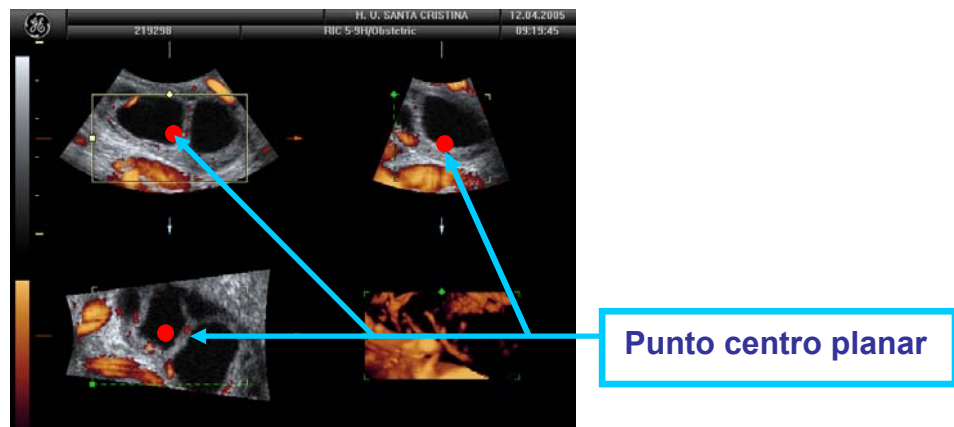
### ✓ Modo multiplanar:

Es el modo de representación más característico y utilizado en ginecología. Está constituido por 3 planos y por la reconstrucción volumétrica del órgano. Los planos son el A o Longitudinal, el B o transversal y el C o coronal - genuino de la ecografía 3D-(Figura 27). Este último plano no se visualiza directamente durante la exploración, más bien se trata de una reconstrucción por parte del ordenador realizada a partir de los otros dos planos. La principal ventaja del plano coronal (aparte del hecho en si de tratarse de un plano muy difícil o imposible de obtener con ecografía convencional), es la posibilidad de ver ambos cuernos del útero y el canal endocervical (Raine-Fenning a y b 2002 y 2003). Es un plano que seguramente tendrá utilidad en un futuro para el estudio de las malformaciones uterinas sin necesidad de recurrir a otras pruebas de imagen como la resonancia magnética.

La correspondencia entre planos está asegurada por el punto centro planar. Se trata de un punto (Figura 28) que se encuentra en los tres planos y representa el mismo punto del espacio en todos ellos. Si se centra en él una determinada estructura como un pólipo por ejemplo, se puede localizar con precisión dicha estructura en todos los planos del espacio.



**Figura 27.** Visualización en modo multiplanar.



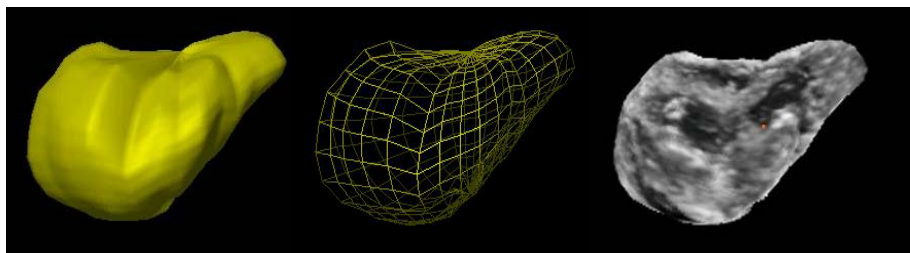
**Figura 28.** Punto centro planar.

✓ Modo render

La visualización en modo render (Figura 29) ofrece diferentes imágenes de la reconstrucción tridimensional del órgano. Nos brinda la posibilidad de “navegar” dentro de las estructuras. Se caracteriza por:

- Proporcionar información sobre profundidad y relaciones espaciales.
- Dar imágenes realistas y fácilmente comprensibles.
- Múltiples modos de representación
- Útil en la visualización interna de masas anexiales





**Figura 29.** Diferentes formas de visualizar una misma estructura en modo render.

### C. Nuevas aportaciones de la ecografía tridimensional:

La ecografía tridimensional, nace de la necesidad de subsanar las limitaciones de la ecografía bidimensional. En efecto, la ecografía 2D es una excelente técnica de diagnóstico, no invasiva, barata y de fácil acceso. No obstante, no deja de tener algunos problemas como los enumerados a continuación:

- subjetividad: A pesar de la cada vez mayor estandarización de la exploración ecográfica y del establecimiento de puntos de corte para delimitar lo normal de lo patológico, ciertos parámetros de la valoración ecográfica bidimensional, siguen siendo ciertamente subjetivos, como por ejemplo la valoración de la ecoestructura endometrial en el endometrio patológico
- explorador dependiente: El diagnóstico ecográfico depende fundamentalmente de la realización de cortes durante la exploración. Existen estándares para hacer exploraciones del aparato genital interno (AIUM guidelines), pero indudablemente, la realización de dichos cortes depende en gran medida del explorador.
- on line: La ecografía convencional es probablemente la única técnica de diagnóstico por imagen que exige la realización inmediata de un informe, sin que haya tiempo para realizar una revisión a posteriori de las imágenes.

Las teóricas aportaciones de la ecografía tridimensional frente a la ecografía convencional son las siguientes:

- Nace de las limitaciones de la 2D
- Permite visualizar cualquier plano dentro de un órgano pélvico independientemente de la orientación de la sonda en el momento de adquirir el volumen. La sonda no se mueve, pero el transductor realiza un barrido dentro de toda la región de interés o “Volume box”
  - Gracias a la función Histograma –que se explicará a continuación-, se puede cuantificar con mucha precisión la vascularización del órgano.
  - Es equiparable con la Resonancia Magnética (RM), ya que:
    - permite almacenar volúmenes, con lo cual el estudio puede ser postergado, off line. Asimismo, el explorador puede interactuar con los volúmenes y revisar cualquier plano.
    - permite la navegación en el interior de los órganos.
    - Modo multiplanar: 3 planos perpendiculares entre si; con el añadido del PLANO CORONAL.

Se puede decir, que la ecografía tridimensional se comporta como una Resonancia Magnética de Bolsillo, con las ventajas de ser más barata y más accesible. Por otra parte, teóricamente la técnica es más explorador independiente ya que la máquina es la encargada de realizar todo el barrido independientemente del corte del que se parta. Asimismo, sería una técnica más objetiva al permitir un estudio global de la región de interés y no por planos como en la ecografía bidimensional. Esto último es particularmente válido en el estudio de la vascularización puesto que el APD-3D nos permite un estudio completo del árbol vascular.

Queda por demostrar si realmente es aplicable a la práctica clínica diaria y cual es su utilidad real en los diferentes campos de la ginecología. En este caso, la pregunta concreta es hasta qué punto es útil la Ecografía tridimensional y angiografía power Doppler tridimensional en el estudio del ovario y del endometrio periovulatorios en reproducción asistida. Mas adelante, se realizará una revisión exhaustiva de la bibliografía existente

hasta la fecha en lo que concierne a la ecografía tridimensional en reproducción asistida.

#### D. Artefactos en ecografía tridimensional:

- Los mismos que en eco 2D:
    - Peristaltismo vesical
    - Movimiento del paciente, del órgano.
    - Pulsatilidad vascular
    - Reverberación, refracción, atenuación, imágenes especulares,...
  
  - Intrínsecos a la técnica 3D:
    - Artefactos en la adquisición de volúmenes: movilidad de la mano del explorador
    - Artefactos en el modo render: eliminación de estructuras importantes en los límites de la región de interés, artefactos por estructuras adyacentes (sombras...)
    - Artefactos en la edición.
  
  - Otros problemas asociados a la eco 3D:
    - Tamaño insuficiente del "Volume box" de la sonda vaginal para la estructura a estudiar. (ej. Útero –dividir en cérvix y cuerpo-, masas anexiales...)
    - Problemas en la orientación espacial en la pelvis.
- (Bega, y cols. 2003, Nelson, y cols. 2000)

## 2.2 CONSIDERACIONES SOBRE EL PROGRAMA VOCAL

- **DEFINICIÓN DEL PROGRAMA VOCAL :**

El programa VOCAL es una aplicación de software que permite el estudio de los volúmenes orgánicos previamente obtenidos mediante ecografía tridimensional y almacenados en el disco duro del ecógrafo o de un ordenador. La palabra VOCAL es un acrónimo ( del inglés Virtual Organ Computer-aided Análisis o Volume CALculation) que define las funciones del programa, es decir el análisis virtual asistido por ordenador de los volúmenes orgánicos. Para realizar el estudio del volumen de un determinado órgano y de la vascularización del mismo, se debe determinar su volumen virtual con el programa VOCAL, mediante el modo esfera o mediante el modo manual.

1. Modo ESFERA de cálculo de volúmenes mediante el programa VOCAL:

Consiste en la selección automática de un volumen con forma de esfera en una zona del órgano estudiado que se considere de interés. Tiene la ventaja de la sencillez con la que se obtiene el volumen aunque al tratarse de una forma esférica predeterminada e inamovible, sólo resulta útil en determinados casos en los que no es necesario o no es posible (por cuestiones de tamaño por ejemplo) estudiar el volumen completo del órgano. Así, este método de obtención de volúmenes ha resultado de utilidad en el cálculo de la vascularización placentaria. (Mercé (c), y cols. 2004).

2. Modo MANUAL de cálculo de volúmenes mediante el programa VOCAL:

Para la reconstrucción manual del volumen completo de un órgano mediante el programa VOCAL, se deben seguir una serie de pasos que expuestos a continuación:

a) Selección del plano de rotación

PLANO DE ROTACIÓN	TIPO DE CORTE	EJE DE ROTACIÓN
PLANO A	Longitudinal	Anteroposterior
PLANO B	Transversal	Anteroposterior
PLANO C	Coronal	Longitudinal

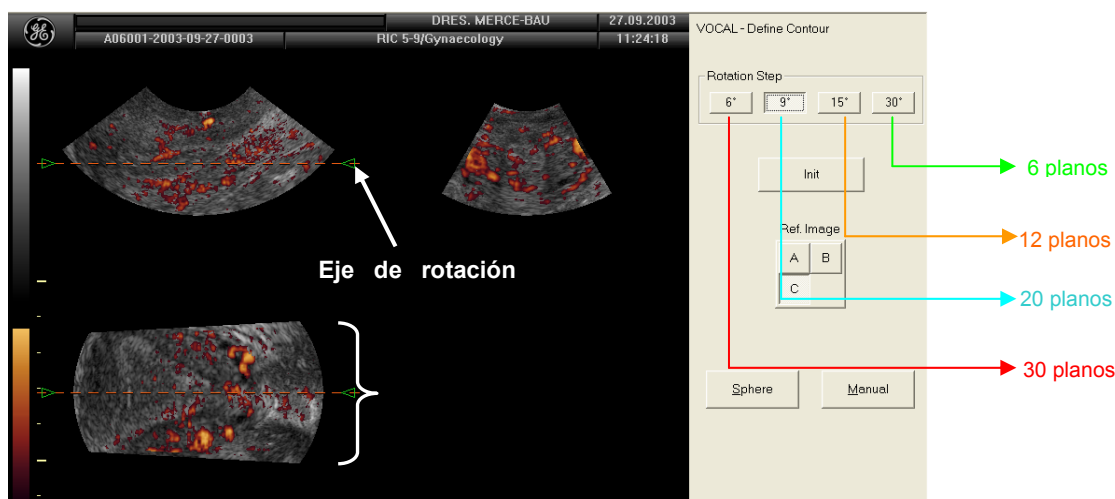
**Tabla 5.** Planos de rotación, tipos de corte asociados y ejes de rotación.

En primer lugar, se debe seleccionar el plano de referencia a partir del cual se realizará la reconstrucción tridimensional del volumen estudiado usando el modo manual. Los planos de rotación, así como el tipo de corte necesario para cada plano y el eje de rotación se describen en la Tabla 5. Cabe destacar, que el plano C o coronal es el único que no se obtiene mediante ecografía bidimensional además de ser el único cuyo eje de rotación en el espacio es longitudinal. Sin duda, el plano C es el que aporta una nueva visión del endometrio hasta la fecha inasequible para la ecografía bidimensional. Como se ha dicho anteriormente, gracias a la presencia de este plano, la ecografía tridimensional se comporta como “una resonancia magnética de bolsillo”.

b) Selección del paso de rotación:

Una vez seleccionado el plano de rotación, el siguiente paso es elegir el paso de rotación, es decir el ángulo entre cada uno de los cortes en los que se va a delimitar o dibujar el contorno del órgano a estudio. Así pues, según el paso de rotación seleccionado, se necesitará un determinado número de cortes para la reconstrucción volumétrica. Teniendo en cuenta que partimos de un espacio con  $360^\circ$ , y que cada corte en este espacio está dividido en dos partes iguales a nivel del eje de rotación, el número de cortes para cada ángulo de rotación es el resultado de dividir  $180^\circ$  por el ángulo del paso de rotación. De esta manera, para ángulos de rotación de  $6^\circ$ ,  $9^\circ$ ,  $15^\circ$  y  $30^\circ$ ,

corresponden respectivamente a 30, 20, 12 y 6 cortes (figura 30). Una vez realizado el trazado manual del contorno del órgano (en este caso el folículo periovulatorio o el endometrio) en todos los planos, el programa VOCAL calcula automáticamente el volumen en ML.



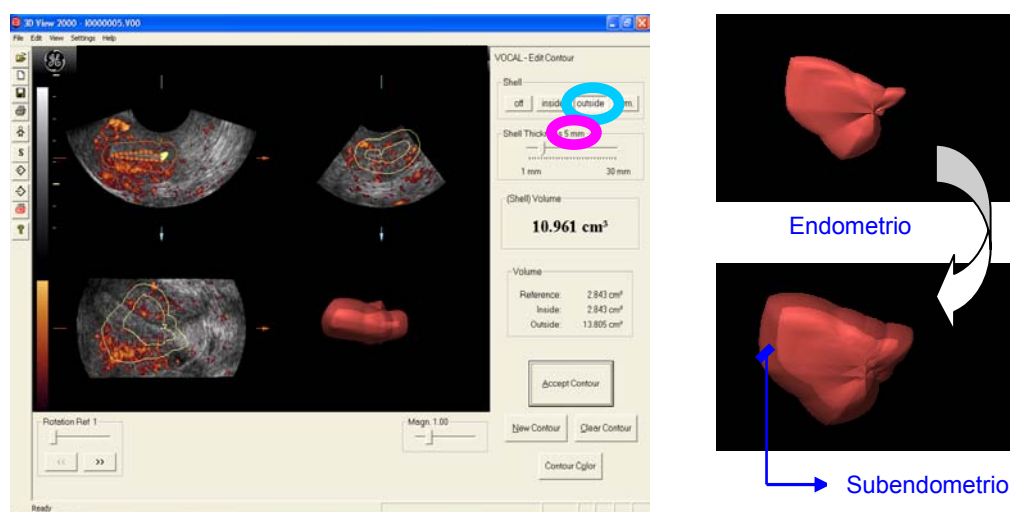
**Figura 30.** Correspondencia entre el ángulo de rotación y el número de planos para la reconstrucción manual del volumen.

c) Trazado de un caparazón volumétrico externo:

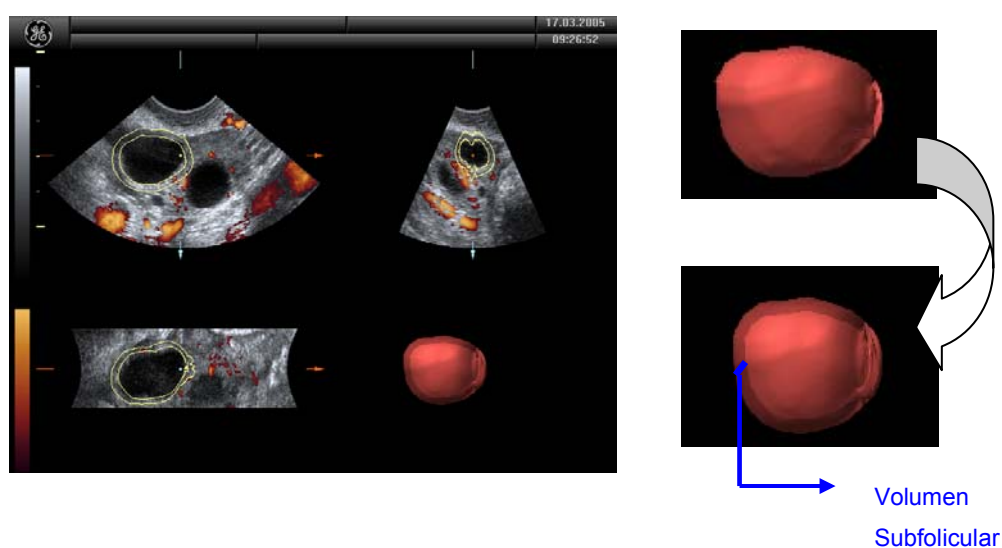
Una vez reconstruido el volumen endometrial, se puede obtener una reconstrucción del volumen subendometrial. De igual manera, una vez reconstruido el volumen folicular se puede reconstruir el volumen subfolicular. Para ello se debe seleccionar el grosor del caparazón externo al volumen endometrial obtenido que en el caso del endometrio puede variar entre 2 y 5 mm. En el programa VOCAL, este grosor se denomina “shell thickness”, como referencia al grosor de la concha o caparazón que se vá a evaluar. Una vez insertado el grosor del caparazón, el programa nos da automáticamente el volumen subendometrial en  $\text{cm}^3$  y la imagen tridimensional de la reconstrucción del volumen subendometrial (figura 31). El interés principal del estudio del volumen subendometrial, radica en la posibilidad de estudiar su

vascularización, lo que puede ser de gran utilidad clínica como predictor de implantación embrionaria en técnicas de reproducción asistida.

Del mismo modo, se puede valorar mediante el programa VOCAL, la vascularización subfolicular seleccionando un caparazón periférico externo al folículo del tamaño que el explorador decida. Los índices obtenidos permitirán valorar la vascularización en el estroma ovárico con sus correspondientes aplicaciones en reproducción asistida.



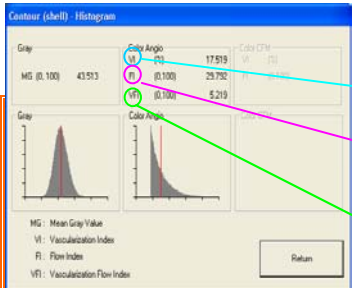
**Figura 31.** Obtención del volumen subendometrial mediante el programa VOCAL.



**Figura 32.** Obtención del volumen subfolicular mediante el programa VOCAL.

d) Utilización de la aplicación “Histogram” para la caracterización y cuantificación de la vascularización endometrial y folicular

La señal power Doppler del endometrio se cuantifica mediante la función histograma que genera tres índices de vascularidad o power Doppler tridimensional. El índice de vascularización (IV) mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje. El índice de flujo (IF) es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100. El índice vascularización flujo (IVF) es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la esfera estudiada, representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100. (figura 33 y tabla 6). Este último parámetro da una medida de la perfusión tisular en el volumen estudiado.



ÍNDICE	DEFINICIÓN
VASCULARIZACIÓN (IV)	Densidad vascular (%)
FLUJO (IF)	Intensidad promedio del flujo (0-100)
VASCULARIZACIÓN-FLUJO (IVF)	Perfusión (0-100)

Figura 33. Imagen de la función Histograma en el programa VOCAL.

Tabla 6. Índices vasculares 3D y definición



## 2.3. ECOGRAFÍA 3D Y APD-3D EN ESTERILIDAD:

### **A. Reproducibilidad de la Ecografía 3D y APD-3D en el estudio del endometrio y de los ovarios en reproducción**

Para que una técnica diagnóstica sea aplicable a la práctica clínica diaria, debe ser reproducible. a pesar de ser una técnica de introducción relativamente reciente, existen diversas publicaciones que avalan la reproducibilidad de la misma. Cabe destacar, que en todas ellas, se evalúa la reproducibilidad del programa VOCAL y no del proceso en si, ya que el estudio de la variabilidad intra e interobservador se hace partiendo de una misma captación de volúmenes. Sobre este volumen es un único observador el que realiza varias determinaciones (variabilidad intraobservador) o varios exploradores aplican el programa VOCAL (variabilidad interobservador).

Las medidas tridimensionales con el programa VOCAL están influenciadas por el ángulo de rotación (Bordes, y cols. 2002, Raine-Fenning, y cols. 2003 (c)). Estos autores, fueron los primeros en calcular la fiabilidad de la medida del volumen endometrial mediante el método rotacional y el programa VOCAL y concluyeron que la medida era reproducible pero dependía del paso de rotación empleado. En efecto, ángulos inferiores a 30° ofrecían una mayor precisión a la hora de calcular los volúmenes. También Yaman y cols. observaron en 2002 una correlación intraobservador elevada para el cálculo del volumen endometrial evaluado por ecografía tridimensional en pacientes con hemorragia postmenopáusica

Realizando estudios in vitro con modelos experimentales de diferentes formas y volúmenes conocidos, Raine-Fenning (2003, (c)) concluyó que las medidas realizadas con un paso de rotación de 6° o 9° eran más fiables que aquellas realizadas con 30°. Sin embargo desestimaba el ángulo de 6° por requerir mucho tiempo para el análisis, con lo cual el ángulo de 9° sería el más adecuado.

Raine-Fenning (b) y cols. (2003) también han evaluado la reproducibilidad intraobservador de los índices de vascularidad de la angiografía power Doppler tridimensional. Midiendo cinco veces cada uno de los 20 volúmenes endometriales adquiridos en mujeres sometidas a ciclos de fertilización in vitro, obtuvo unos Coeficientes de Correlación Intraclass (CCI) superiores a 0.99 para el IV, el IF y el IVF del endometrio y del caparazón subendometrial. Se utilizó el plano C y un paso de rotación de 9°. Pairleitner (1999) ha evaluado recientemente los índices de vascularidad en tumoraciones ováricas, observando una buena reproducibilidad.

Finalmente, Mercé (2005, d) comprobó el efecto conjunto del plano y ángulo sobre la reproducibilidad del volumen endometrial y de los índices power Doppler concluyendo que la fiabilidad y el acuerdo intraobservador de la medida del volumen endometrial por el método rotacional y el programa VOCAL es excelente con independencia del plano de obtención del volumen (A o C) y del paso de rotación (ángulo de 15° o 9° grados) elegido. Similares resultados obtuvo en cuanto a la variabilidad interobservador (Mercé, y cols. 2005(e)).

Este mismo autor, evaluó la reproducibilidad del volumen ovárico, del recuento de folículos antrales y de los índices APD 3D del ovario con el programa VOCAL, observando una muy buena reproducibilidad intra e interobservador (Mercé, y cols. 2005 (f)). Scheffer en 1999 obtuvo resultados muy similares en el recuento de folículos antrales.

Así pues, parece que la reproducibilidad de la medición de los volúmenes y de los índices vasculares es más que aceptable tanto intraobservador como interobservador. Cabe destacar como ya se ha comentado al inicio de este párrafo, que la estimación de la reproducibilidad solo se realiza en cuanto a la aplicación del programa VOCAL y no del proceso completo. En este sentido son necesarios nuevos estudios.

## **B. Aplicaciones de la Ecografía 3D y APD-3D en el estudio de los ovarios en reproducción**

### **✓ Estimación de volúmenes y recuento folicular:**

Kyei-Mensah realizó en 1996 una estimación de los volúmenes foliculares con ecografía tridimensional y bidimensional y los comparó con el volumen real medido tras aspiración del contenido folicular por punción transvaginal. Para ello, realizó dos exploraciones ecográficas (una con ecografía tridimensional y otra con ecografía bidimensional) a cada una de las 25 pacientes enroladas en este estudio prospectivo. Las exploraciones se realizaban inmediatamente antes de proceder a la aspiración ecoguiada del folículo cuyo volumen real se medía una vez extraído. Si bien tanto la ecografía bidimensional como la ecografía tridimensional aportaban una valoración muy precisa del volumen real, se vio que la diferencia media entre el volumen real y el volumen estimado por ecografía era algo mayor en la ecografía bidimensional (de +0,96 a -0,43 ML con ecografía tridimensional vs. de +3,47 a -2,42 con ecografía bidimensional).

Pellicer en 1998 trató de evaluar mediante ecografía tridimensional la reserva ovárica de pacientes bajas respondedoras. En este estudio prospectivo caso-control realizado con 10 pacientes bajas respondedoras de menos de 35 años y con FSH normal, y con otras 8 pacientes normo-respondedoras (grupo control), no se observaron diferencias significativas en cuanto al volumen ovárico de las pacientes normo respondedoras frente a las bajas respondedoras, aunque sí se vio que estas últimas tenían un menor número de folículos antrales en la ecografía basal. En este grupo de pacientes con baja respuesta, la FSH basal a pesar de estar dentro del rango de la normalidad era significativamente mayor que en las normo-respondedoras. Según este estudio, parece que el volumen ovárico basal tendría un escaso valor en la predicción de la reserva ovárica. Estos resultados contradicen los obtenidos por otros autores mediante ecografía bidimensional (Lass y cols. 2001 y Syrop y cols. 1995) que ya han sido comentados anteriormente.

Tampoco Schild demostró diferencias en la predicción de embarazo según el volumen ovárico. En un estudio realizado en 2001 sobre 152 ciclos FIV en los cuales se realizaron ecografías transvaginales tridimensionales antes de iniciar la estimulación ovárica y el día de la punción ovárica. Estableciendo un punto de corte de 3 mL. para el volumen ovárico no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación (6.7% (1/15) vs. 21.9% (30/137)) si bien es cierto que parece existir una tendencia a un mayor número de gestaciones en aquellas pacientes con mayor volumen ovárico. Además la tasa de cancelación por baja respuesta y la tasa de fallos de fertilización fue similar en ambos grupos.

Poniendo el punto de corte del volumen ovárico en 2ML antes de iniciar la estimulación en ciclos de FIV, Frattarelli (2004) observó una menor tasa de gestación en las pacientes con un volumen ovárico inferior a 2 ML (31.6% vs. 55.6%), así como una mayor tasa de cancelación (21.1% vs. 7.3%).

Muy recientemente, Mercé (2006) ha valorado la importancia del volumen ovárico, del número de folículos, y del volumen folicular el día de la hCG en el pronóstico de gestación de 80 ciclos de FIV-ICSI. Encontró que el volumen folicular y el número de folículos eran los únicos factores independientes en la predicción del número de ovocitos recolectados maduros y fertilizados y del número de embriones en desarrollo así como de la calidad embrionaria. En cuanto al volumen ovárico, resultó ser significativamente mayor en las mujeres que consiguieron gestar.

No existe por tanto unidad de criterio en cuanto al valor real del volumen ovárico como predictor de respuesta en la estimulación ovárica, así como tampoco existen puntos de corte reales que determinen una peor o mejor respuesta a la estimulación. En lo referente al valor del volumen ovárico y del volumen folicular en la predicción de respuesta en ciclos de inseminación artificial con estimulación ovárica, aún está por definir.

✓ Vascularización ovárica y perifolicular mediante APD3D

Como ya se ha visto, en ecografía convencional bidimensional, diversos autores han establecido unos criterios pronósticos de respuesta ovárica en función de la captación de Doppler por parte del ovario y/o del folículo periovulatorio. Esta valoración podía ser tanto cuantitativa (Engmann y cols. 1999, Agrawal y cols. 1998, Coulam y cols. 1999) como cualitativa (Coulam, Bhal y cols. 1999 y Oyesanya y cols. 1996). Hoy en día, la ecografía tridimensional y la tecnología APD3D integrada gracias al programa VOCAL, permiten un estudio global del árbol vascular del órgano estudiado y por tanto una apreciación más precisa y objetiva del aporte sanguíneo.

Los índices vasculares power Doppler tridimensionales del ovario son capaces de cuantificar con precisión el aporte sanguíneo al ovario estimulado. Frente a mujeres con baja respuesta a la administración de gonadotropinas, hay otras hiperrespondedoras, en las cuales la estimulación hormonal incluso a dosis bajas es capaz de producir un desarrollo multifolicular explosivo con el consiguiente riesgo de hiperestimulación. Se ha estudiado el flujo ovárico estromal medido con APD3D el día de la administración de hCG en ciclos de estimulación ovárica como predictor de la respuesta ovárica, observando que dichos flujos eran significativamente mayores en mujeres hiperrespondedoras (Pan y cols. 2003 (a)), que en las bajas respondedoras (Pan (b) y cols. 2004). En efecto, en 2003 Pan estudió 58 pacientes en ciclo de FIV dicotomizando en 2 grupos según fueran normo o hiperrespondedoras. En el grupo de las hiperrespondedoras, los IVF ( $1,18 \pm 0,60$  vs.  $0,63 \pm 0,61$ ), IF ( $50,23 \pm 2,81$  vs.  $43,19 \pm 7,81$ ), e IV ( $2,27 \pm 1,08$  vs.  $1,25 \pm 1,18$ ) medidos en el estroma ovárico, eran significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) que en el grupo de las normo respondedoras. El mismo grupo, publicó un trabajo en 2004 (Pan (b) y cols. 2004) esta vez comparando los flujos estromales ováricos en pacientes sometidas a ciclos FIV diferenciando dos grupos: uno de pacientes normo respondedoras y otro de bajas respondedoras. El número de ovocitos recuperados, de embriones transferidos y la tasa de gestación fueron significativamente mayores en el primer grupo. Además, los IVF ( $1,20 \pm 1,10$

vs.  $0,13 \pm 0,11$ ), IF ( $43,88 \pm 7,77$  vs.  $30,89 \pm 10,35$ ), e IV ( $0,61 \pm 0,57$  vs.  $0,05 \pm 0,04$ ) medidos en el estroma ovárico , eran significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) en las pacientes normo respondedoras.

Jarvela (2003), realizó un recuento de folículos antrales en pacientes sometidas a ciclos de FIV con reserva ovárica normal (  $n = 33$ ) y en pacientes con baja reserva ovárica (  $n = 12$ ) y calculó el volumen ovárico y los índices vasculares APD3D en el estroma ovárico tras supresión hipofisaria. Observó que el número de ovocitos recuperados sí se relacionaba con el recuento de folículos antrales ( $R = 0,458$ ,  $p = 0,004$ ) y con el volumen ovárico ( $R = 0,388$ ,  $p < 0,016$ ) pero no guardaba relación con los índices vasculares del ovario. No obstante, el IV ( $p < 0,017$ ), el IF (  $p < 0,001$ ) y el IVF ( $p < 0,007$ ) aumentaban durante el periodo de estimulación ovárica y ese aumento sólo se veía en el grupo de las pacientes normo respondedoras. Estos resultados abundan en el hecho también comprobado por Pan (b) de la mayor vascularización ovárica de los ciclos con buena respuesta frente a la menor vascularización observada una vez iniciada la estimulación en aquellos ciclos con baja respuesta.

Hasta este momento, se han ido definiendo las características de la vascularización del estroma ovárico y su posible relación con el resultado de los ciclos de FIV. Vlaisavljevic y cols. 2003 sin embargo se centraron en el estudio de la vascularización folicular y perifolicular (cápsula de tejido perifolicular de 5mm) y su implicación en el devenir de los ciclos FIV. Este grupo realizó un seguimiento a 52 ciclos de FIV-ICSI sin estimulación hormonal, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los índices vasculares de aquellos folículos preovulatorios que luego derivarían en una gestación y los de pacientes no gestantes. Además, observó que la vascularización subcapsular (shell de 5mm perifolicular) era menor en aquellos ciclos con implantación ( $20,66 \pm 10,05$  vs.  $39,84 \pm 20,15$ ;  $p = 0,074$ ).

Finalmente, Poehl (y cols., 2000), siguiendo un total de 50 ciclos FIV, llevó a cabo la tipificación del cúmulo ovárico en el folículo periovulatorio y su

correlación con el número, tasa de fertilización y madurez de los folículos. Observó diferencias significativas en cuanto al número ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,0001$ ), a la tasa de fertilización ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ) y a la madurez de los folículos ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,0001$ ) a favor de aquellos folículos en los que se visualizaba el cúmulo con ecografía 3D.

Resumiendo, se puede decir que el flujo ovárico estromal periovulatorio cuantificado con APD3D es mayor en las pacientes con perfil de altas respondedoras, mientras que la cuantificación de este mismo flujo tras la supresión hipofisaria no se correlaciona con la respuesta ovárica a la estimulación hormonal. En cuanto al Doppler folicular, no difiere en los ciclos con gestaciones frente a los que no gestaran, mientras que la vascularización perifolicular sí ha demostrado ser menor en las mujeres gestantes. Por último, la tipificación del cúmulo ovárico por ecografía tridimensional se correlaciona con una mayor tasa de gestación.

### **C. Ecografía 3D y APD-3D en el estudio del endometrio en reproducción**

Se ha postulado que el volumen endometrial cuantificado mediante ecografía tridimensional podría demostrar alguna ventaja sobre otros parámetros como el grosor endometrial en la predicción de gestación. Diversos autores han realizado estudios en este sentido. Recientemente, Zollner (y cols. 2003), aunque no encontró diferencias entre los volúmenes endometriales de las pacientes que gestaban y de las que no gestaban tras ser sometidas a un ciclo de estimulación ovárica e inseminación intra uterina, sí demostró que la presencia de un endometrio trilaminar que además tuviera un volumen de más de 2mL se asociaba con una mayor tasa de gestaciones ( $p = 0,05$ ). Tampoco Kupesic (2001) halló diferencias en los volúmenes endometriales medidos el día de la transferencia embrionaria entre las pacientes que gestaron y las que no.

Sin embargo, Raga (1999) que realizó un estudio prospectivo sobre 72 ciclos de FIV en los que estratificaba a las pacientes en 3 grupos: A < 2 ML, B 2-4 ML y C > 4 ML, sí observó que las tasas de embarazo disminuían significativamente con volúmenes endometriales en el momento de la transferencia embrionaria inferiores a 2 mL ( $p < 0,05$ ). En pacientes con endometrios de menos de 1 ML no hubo ninguna gestación.

El volumen endometrial parece guardar una correlación positiva con las tasas de gestación. Quedan por establecer puntos de corte que determinen sensibilidades y especificidades a la hora de predecir la probabilidad de embarazo. Teniendo en cuenta que la implantación embrionaria tiene lugar en fase mesolútea, quizá sería de interés la valoración del endometrio durante ese periodo de tiempo con el fin de definir parámetros que sirvan de marcadores de implantación. No hay que olvidar que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en fase periovulatoria.

Los primeros estudios muestran que los índices de vascularidad subendometriales se encuentran significativamente aumentados en las pacientes que quedan gestantes (Kupesic y cols. 2001, Wu y cols. 2003). En 2001, Kupesic evaluó el grosor, el volumen y la morfología endometrial, así como la vascularización subendometrial en 89 ciclos de fecundación in vitro el día de la transferencia embrionaria. Como ya se ha dicho, no halló diferencias significativas en los volúmenes endometriales medidos el día de la transferencia embrionaria entre las pacientes que gestaron y las que no. Sin embargo, sí vio que las pacientes que consiguieron embarazo tenían unos IF subendometriales significativamente mayores ( $13,2 \pm 2,2$  vs.  $11,9 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ) que las que no gestaron. Wu por su parte, estudio los índices de vascularización APD3D subendometriales en 54 pacientes sometidas a ciclos FIV el día de la administración de hCG. Observó que el IVF subendometrial era un mejor parámetro a la hora de predecir implantación embrionaria que los índices endometriales. Obtuvo el mejor compromiso entre sensibilidad (83,3%) y especificidad (88,9%) para un valor del IVF subendometrial de 0,24



con un valor predictivo positivo del 93,8% y un valor predictivo negativo del 72,77% para indicar receptividad endometrial.

Finalmente, Ng (2004), partiendo de la hipótesis que un estado hiperestrogénico se asocia con una menor vascularización, realizó un estudio prospectivo en 32 pacientes sometidas a ciclos FIV a las cuales no iban a realizar transferencia embrionaria. Observó que los índices vasculares endometriales y subendometriales medidos en fase lútea precoz (48 horas después de la hCG) eran menores en aquellas pacientes con hiperrespuesta que por consiguiente tendrían una menor probabilidad de gestación en caso de haberse realizado la transferencia embrionaria.

Por el momento no son muchos los trabajos publicados sobre ecografía tridimensional aplicada al tratamiento de la esterilidad, aunque cada vez son más numerosos los grupos que están aplicando esta nueva técnica. Obviamente, son necesarios muchos más estudios que correlacionen fundamentalmente, los parámetros de la ecografía 3D y de los índices APD-3D con tasas de gestación en las técnicas de reproducción asistida con el fin de establecer nuevos marcadores ecográficos de calidad embrionaria, receptividad endometrial... que en definitiva ayuden a pronosticar probabilidades de gestación y a mejorar las técnicas de reproducción asistida y estimulación ovárica con el fin de obtener mayores tasas de gestaciones.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## I. HIPÓTESIS.

### **HIPÓTESIS CONCEPTUAL.**

El embarazo en inseminación artificial con inducción de la ovulación depende de la asociación de diferentes factores.

### **HIPÓTESIS OPERATIVA.**

La visualización de los parámetros ecográficos 2D y 3D, la angiografía power Doppler 2D y 3D y diferentes parámetros hormonales se relacionan con el éxito de la inseminación artificial con estimulación ovárica.

## II. OBJETIVOS

### OBJETIVOS PRINCIPALES.

1. Descripción morfológica del cuerpo lúteo en 2D y 3D.
2. Determinar la relación con la gestación, ovulación y edad de la ecografía tridimensional y del angio power Doppler 3D aplicado al estudio del cuerpo lúteo y su morfología en ciclos de inseminación artificial con estimulación ovárica.
3. Descripción de las características vasculares medidas mediante ecografía tridimensional y el angio power Doppler 3D de los distintos grupos morfológicos de cuerpos lúteos.
4. Determinar la relación con la gestación de la ecografía bidimensional y del angio power Doppler 2D aplicado al estudio del endometrio en fase mesolútea en ciclos de inseminación artificial con estimulación ovárica.
5. Determinar la relación con la gestación de la ecografía tridimensional y del angio power Doppler 3D aplicado al estudio del endometrio mesolúteo en ciclos de inseminación artificial con estimulación ovárica.
6. Determinar la relación entre los índices vasculares angio power Doppler 2D y 3D del endometrio en fase mesolútea.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Determinar la relación entre las determinaciones hormonales en las 3 fases del ciclo y los parámetros vasculares medidos con power Doppler 2D y 3D en el endometrio en fase mesolútea y el cuerpo lúteo.
- Conocer la relación de las variables antropométricas con los índices vasculares angio power Doppler 2D y 3D del endometrio en fase mesolútea y en el cuerpo lúteo.
- Evaluar la relación entre las variables antropométricas de las pacientes y las determinaciones hormonales en las distintas fases del ciclo.

## PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

## I. PACIENTES.

Realizamos un estudio observacional analítico de una cohorte concurrente hospitalaria de 48 mujeres seguidas en consulta de esterilidad del Hospital Universitario Santa Cristina, residentes en el Área 2 de Salud de Madrid.

El periodo de estudio fue de marzo de 2005 a marzo de 2007 ambos incluidos. Durante este periodo de tiempo se estudiaron un total de 69 ciclos consecutivos de inseminación artificial conyugal con inducción de la ovulación. No se canceló ninguno de estos ciclos ni por baja ni por alta respuesta ni tampoco hubo ningún abandono por parte de las pacientes.

Todas las pacientes pertenecían al Área 2 de Salud de Madrid, eran de raza caucásica, y firmaron un consentimiento informado para su estudio.

### 1. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.

#### 1.1. Criterios de inclusión:

Estudiamos 69 ciclos consecutivos de 48 mujeres del Área 2 de Salud de Madrid que acudieron a la Consulta de Esterilidad del Hospital para tratamiento de esterilidad mediante ciclos de inseminación artificial conyugal con inducción de la ovulación. Las pacientes seleccionadas en el estudio debían cumplir los siguientes requisitos:

- Esterilidad primaria o secundaria de al menos un año de evolución. Utilizamos la definición de *Esterilidad* de la ASRM: “*Incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin usar anticonceptivos*”.
- Edad mayor de 18 años e inferior o igual a 40 años.
- Ausencia de patologías o situaciones clínicas concretas previas de uno de los dos miembros de la pareja que contraindicase la realización de la inseminación artificial conyugal y/o de la estimulación de la ovulación.

- REM mayor de 5 millones en esterilidades de origen masculino.
- Permeabilidad tubárica de al menos una de las dos trompas comprobada por HSG o laparoscopia con cromoperturbación.
- Ovulación, definida como niveles de progesterona en fase mesolútea, 7 días después de la administración de hCG, >10ng/ml.
- Diagnósticos de esterilidad de origen femenino:
  - ✓ Endometriosis leve grados I o II de la ASRM
  - ✓ Trastornos de la ovulación incluidos en el grupo II de la OMS.
  - ✓ Esterilidad por factor tubárico unilateral.
  - ✓ Hiperprolactinemia e hipotiroidismo
  - ✓ EOD.

## 1.2. Criterios de exclusión:

No se incluyeron en el estudio:

- Pacientes no dispuestas a realizar un seguimiento.
- Factor masculino moderado-severo, que cumpla criterios de tratamiento de FIV / FIV con microinyección espermática intracitoplasmática, o necesidad de donación de semen (teratozoospermias severas, astenozoospermias severas, oligozoospermias severas, o cualquier combinación de las anteriores, así como azoospermias). Aneyaculaciones.
- Patologías (sistémicas, infecciosas u otras), que contraindiquen la inducción de la ovulación y/o la inseminación artificial intrauterina.
- Diagnósticos de esterilidad de origen femenino que requieran tratamiento con FIV y/o donación de ovocitos:
  - ✓ Endometriosis grados III-IV.
  - ✓ FSH basal > 12mUI/ML, fallo ovárico precoz...
  - ✓ Otras patologías femeninas que requieran tratamiento con FIV.
  - ✓ Obstrucción tubárica bilateral.

Realizamos las siguientes pruebas a todas las pacientes incluidas en el estudio:

- ✓ Analíticas hormonales en sangre periférica el día 3º del ciclo.
- ✓ Controles ecográficos 2D para seguimiento del crecimiento folicular cada 24-48 horas.
- ✓ Realización de ecografía bi y tridimensional y angiografía power Doppler 2D y 3D el día de la administración de hCG, así como analíticas hormonales en sangre periférica.
- ✓ Realización de ecografía bi y tridimensional y angiografía power Doppler 2D y 3D el día +7 de la administración de hCG, así como determinación hormonal en fase mesolútea.

## **2. DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES.**

### **2.1. Descripción de variables sociodemográficas**

La edad media global de las pacientes en el momento de su inclusión en el estudio fue de  $33,48 \pm 3,34$  años (rango 25-40).

### **2.2. Descripción de antecedentes personales**

A continuación se reflejan las medidas antropométricas de las pacientes, así como sus diagnósticos ginecológicos.

- Medidas antropométricas:

La importancia de conocer el peso y la talla de las pacientes en tratamiento de infertilidad radica por una parte en que permite orientar el diagnóstico (anovulaciones por bajo peso por ejemplo) y por otra parte en la gran importancia que tiene el Índice de Masa Corporal a la hora de calcular las dosis necesarias de gonadotropinas en los protocolos de estimulación ovárica.



Las pacientes incluidas en el estudio, tenían un peso medio de peso medio de  $60,42 \pm 8,27$  Kg. (rango 43-79). Su talla media era de  $164,10 \pm 5,75$  cm (rango 150-176). Como medida que agrupa ambas variables, se realizó un cálculo del IMC (Índice de Masa Corporal) observando que el IMC medio era de  $22,11 \pm 4,52$  (rango 14,25-33,68).

- Distribución de la etiología de la esterilidad en la cohorte:

La distribución de la etiología de la esterilidad en la cohorte se expone en la Tablas 6. Cabe destacar que de los 69 casos, 32 tenían diagnóstico de esterilidad por factor ovulatorio (46,4%), incluyendo en este grupo, los defectos de fase lútea, las anovulaciones y los fallos ováricos ocultos (Gráfica 3). La esterilidad por factor masculino representaba un total de 20 casos (29%) ocupando el segundo lugar en frecuencia.

Se observó que en 20 casos (29%) existía más de un diagnóstico de esterilidad. La Tabla 7 resume los porcentajes de cada uno de los diagnósticos combinados encontrados. Como era de esperar, la asociación más frecuente ( $n = 11$ , lo que supone un 15,9% del total de casos) se vio en la suma de factor ovulatorio y factor masculino.

#### F. TUBARICO UNILATERAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	58	84,1	84,1	84,1
	SI	11	15,9	15,9	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. ENDOMETRIOSIS I-II

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	63	91,3	91,3	91,3
	SI	6	8,7	8,7	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. OVULATORIO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	37	53,6	53,6	53,6
	SI	32	46,4	46,4	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. ENDOCRINO (HPRL, HoT, HIPERPLASIA SUPRARRENAL.)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	63	91,3	91,3	91,3
	SI	6	8,7	8,7	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

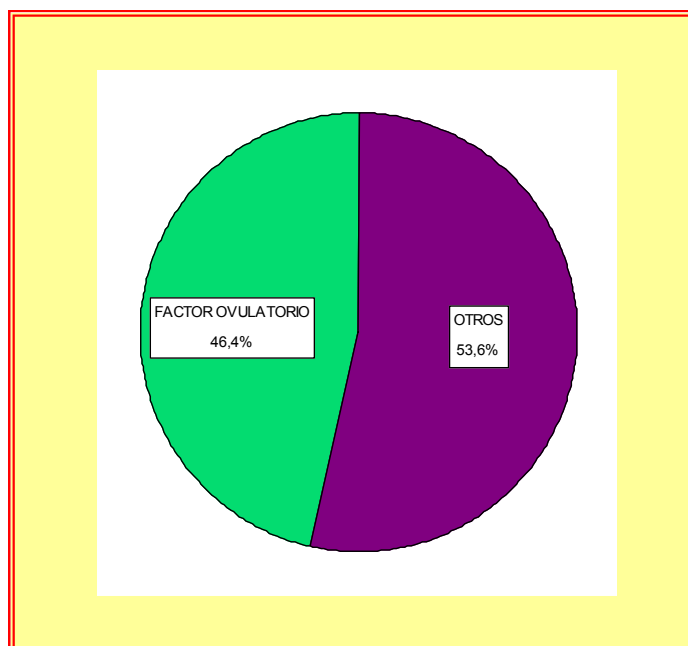
#### F. MASCULINO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	49	71,0	71,0	71,0
	SI	20	29,0	29,0	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### EOD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	51	73,9	73,9	73,9
	SI	18	26,1	26,1	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

**Tabla 6:** Distribución de los diagnósticos etiológicos de esterilidad en porcentaje.



**Gráfica 3.** Distribución porcentual del factor ovulatorio con respecto al total de casos.

DIAGNÓSTICOS COMBINADOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	TUB+OVULATORIO	3	4,3	15,0	15,0
	TUB+MASCULINO	2	2,9	10,0	25,0
	OVULATORIO+MASCULINO	11	15,9	55,0	80,0
	ENDOCRINO+MASCULINO	4	5,8	20,0	100,0
	Total	20	29,0	100,0	

**Tabla 7.** Distribución de los diagnósticos etiológicos combinados en porcentaje.

## II. MATERIAL Y MÉTODO.

### 1. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

#### 1.1. ESTIMULACIÓN OVÁRICA.

Las mujeres en ciclo de IAC-SC (n = 48) recibían un protocolo de estimulación ovárica con FSH recombinante (Puregon, Organon Española SA, Spain o Gonal, Serono Laboratorios SA, Spain) por vía subcutánea. Cabe destacar, que el empleo de gonadotropinas recombinantes ha demostrado su superioridad frente a las gonadotropinas urinarias en cuanto a las tasas de gestación (OR = 1,21; 95% IC: 1,04-1,42) sin que se observe un aumento en las tasas de aborto espontáneo, de síndrome de hiperestimulación ovárica o de gestación múltiple. (Cochrane revue, 2000).

La estimulación ovárica se iniciaba el 3º día del ciclo y la dosis inicial de FSH prescrita inicialmente a cada paciente variaba en función de la edad, de la FSH basal y del número de folículos antrales en la ecografía basal que se realizaba durante la primera visita en la Consulta de Esterilidad.

A continuación se exponen los protocolos iniciales de tratamiento clasificados en tratamientos indicados para pacientes bajas respondedoras, pacientes normo-respondedoras, y pacientes altas respondedoras.

- Protocolo 1: normo respondedoras.

Pacientes menores de 35 años, con un recuento de entre 5 y 15 folículos antrales y FSH normal. La dosis inicial de gonadotropinas era de 50 UI diarias.

- Protocolo 2: bajas respondedoras.

Pacientes mayores de 35 años, y/o con un recuento de menos de 5 folículos antrales y/o FSH en el límite alto de la normalidad. La dosis inicial de gonadotropinas era de 75 UI diarias.

- Protocolo 3: altas respondedoras.

Pacientes menores de 35 años, con un recuento de más de 15 folículos antrales y FSH normal. La dosis inicial de gonadotropinas era de 25 a 42 UI diarias.

La dosis de FSH se ajustó según la respuesta folicular controlada por exploración ecográfica cada aproximadamente 48 horas. Cuando el diámetro medio de entre uno y tres folículos fue igual o mayor de 18 mm se indujo la ovulación con hCG recombinante (Ovitrelle, Serono SA Laboratorios, Spain) con una inyección única subcutánea de 250 mcgr.

## **1.2. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA.**

Entre 24 y 36 horas tras la administración de la hCG, se procedió a la inseminación intrauterina con semen capacitado (más adelante se describe la técnica empleada para la capacitación del semen). (Página 123).

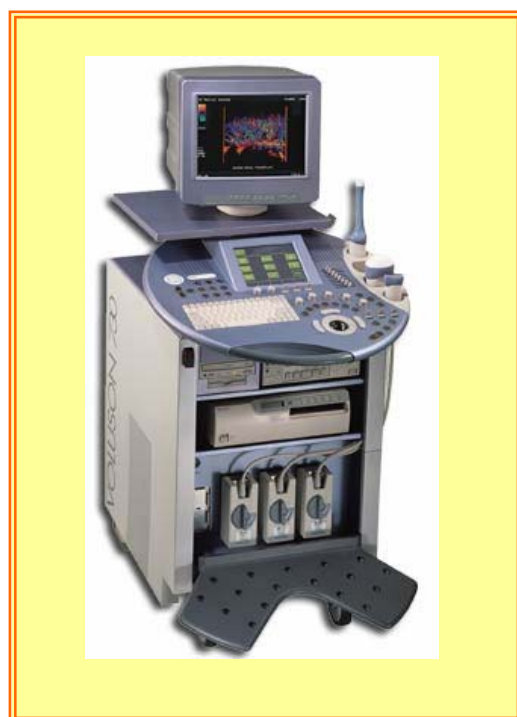
Las inseminaciones se realizaron en la Consulta de Esterilidad. Las pacientes se colocaron en posición de litotomía. Posteriormente, se depositaba el semen lavado dentro de la cavidad uterina con la ayuda de una cánula de inseminación semirígida de 1,5 mm de diámetro. En todo momento se procuraba que el paso de la cánula a través del canal cervical resultase lo menos traumático posible y que la punta de la cánula no llegase a tocar el fondo uterino. Tras la inseminación, las pacientes permanecieron unos minutos en posición supina.

Si bien es cierto que en algunos medios se habla de hacer dos inseminaciones por ciclo, en el presente estudio se siguieron las

recomendaciones del RCOG, que recomienda con un nivel de evidencia A la realización de una única inseminación por ciclo. En este sentido, Osuna y Matorras (2004) realizaron una revisión de lo publicado en la literatura y concluyeron que la realización de dos inseminaciones por ciclo no mejoraba significativamente las tasas de embarazo.

## **2. EQUIPO ECOGRÁFICO Y ADQUISICIÓN DE LOS VOLÚMENES**

Todas las exploraciones fueron realizadas por un miembro del staff el día de la administración de la hCG recombinante. Las pacientes fueron ecografiadas en posición supina con las rodillas flexionadas y las caderas separadas con el ecógrafo VOLUSON 730 (Kretztechnik Ibérica, SA, Madrid) equipado con una sonda vaginal multifrecuencia de entre 3 y 9 MHz y un ángulo de visión de 146° (Figura 34).



**Figura 34.** Volusson 730 pro, equipado con sonda vaginal.

Primero se procedió a la exploración en modo B del útero y de los ovarios. Las medidas de los diámetros máximos uterinos y ováricos, el grosor

endometrial en un plano uterino longitudinal y diámetro medio de los folículos periovulatorios fueron obtenidos.

A continuación la ventana del power Doppler fue colocada sobre el plano longitudinal uterino de manera que cubriese por completo todo el endometrio. Se usaron como características predeterminadas del Doppler en todas las pacientes: calidad normal del color (resolución normal e índice de fotogramas medio); frecuencia de repetición de pulsos: 600 Hz; filtro de pared 50 Hz. Cuando se obtuvo una señal color adecuada libre de artefactos en 2D, se sobrepuso la ventana 3D para obtener el volumen de la región de interés. El ángulo del sector volumétrico fue preseteado a 90° y la adquisición se realizó con una calidad media. La duración de la adquisición del volumen osciló entre 15 y 20 segundos. Se pidió a todas las pacientes que permanecieran sin moverse y se evitaron los movimientos de la sonda durante el tiempo de adquisición. Si aparecían en el volumen los típicos artefactos “flash” por los movimientos del intestino o de la paciente, el volumen se adquirió de nuevo hasta que se obtuvo una imagen satisfactoria.

Para el estudio del folículo periovulatorio, la ventana de power Doppler se situó sobre el diámetro longitudinal máximo del ovario de manera que lo cubriese por completo y que la formación folicular periovulatoria de interés estuviese comprendida en su totalidad. El ángulo del sector volumétrico se ajustó entre 60 y 90 grados en función del tamaño del ovario asegurando en todo caso que el volumen del folículo se capturase en su totalidad. Técnicamente, para la adquisición del volumen ovárico se procedió exactamente de la misma manera que para la adquisición del volumen endometrial.

Siete días después de la administración de hCG realizamos una segunda ecografía 2D y 3D para analizar el cuerpo lúteo, siguiendo el mismo procedimiento que para el folículo periovulatorio. Situamos la ventana de power Doppler sobre el diámetro longitudinal máximo del ovario de manera que lo cubriese por completo y que el cuerpo lúteo se visualizase

completamente, incluyendo la zona externa de vascularización. Para identificar el cuerpo lúteo, nos guiamos de la ecografía realizada el día de la administración de hCG y de la localización previa del folículo dominante preovulatorio. En los casos en los que no se visualizaba cuerpo lúteo, realizamos la captura de toda la superficie ovárica para poder analizarlo “a posteriori” mediante el programa VOCAL.

Los volúmenes obtenidos se almacenaron en el disco duro del ecógrafo para después ser transferidos a un disco duro portátil y ser estudiados en un ordenador que disponía del programa VOCAL instalado en su disco duro.

### **3. CALCULO DEL VOLUMEN Y DE LOS ÍNDICES POWER DOPPLER**

Los volúmenes almacenados se estudiaron posteriormente en un ordenador personal usando el programa de imagen VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Análisis). Todos los volúmenes fueron analizados por el mismo investigador.

#### **- Cálculo del volumen endometrial.**

Usando el modo manual se marcaron en los diferentes cortes los contornos endometriales en el plano C o coronal, sobre un eje de rotación uterino longitudinal con un paso de rotación de 9° lo que significa que en cada plano se generaron 20 cortes para marcar el contorno endometrial. Para la elección del plano de rotación y del paso de rotación, nos basamos en los estudios de reproducibilidad intra e interobservador del volumen endometrial y subendometrial mediante ecografía transvaginal tridimensional y de los índices power Doppler 3D del endometrio y subendometrio llevados a cabo por Mercé y cols. (2005 (d, e)). Una vez el contorno del endometrio estuvo definido, el programa VOCAL calculó automáticamente el volumen endometrial en ML.



- Cálculo del volumen del folículo preovulatorio.

De la misma manera, el volumen folicular se obtuvo gracias al trazado del contorno folicular en modo manual en los diferentes cortes. En este caso, y atendiendo a lo publicado en 2005 por Mercé (f), se definieron los volúmenes partiendo del plano A con un paso de rotación de 15° (en total, 12 cortes para cada ovario). Una vez el contorno del folículo estuvo definido, el programa VOCAL calculó automáticamente el volumen folicular en ML.

- Cálculo del volumen del cuerpo lúteo.

De la misma manera que con el folículo o el endometrio, el volumen del cuerpo lúteo se obtuvo gracias al trazado de su contorno en modo manual en los diferentes cortes. Siguiendo lo definido por Mercé en 2005 respecto al estudio folicular (Mercé y cols. J Ultrasound Med. 2005), se definieron los volúmenes del cuerpo lúteo partiendo del plano A con un paso de rotación de 30° (en total, 6 cortes para cada ovario). Una vez el contorno del cuerpo lúteo estuvo definido, el programa VOCAL calculó automáticamente el volumen del cuerpo lúteo en ML.

- Cuantificación de la vascularización endometrial y folicular.

La señal power Doppler del endometrio y del folículo se cuantificó mediante la función histograma que genera tres índices de vascularidad o power Doppler tridimensional. El índice de vascularización (IV) mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera los vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje. El índice de flujo (IF) es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100. El índice vascularización flujo (IVF) es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la esfera estudiada, representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100. El programa

VOCAL también calcula el índice de grises (MG) que no se evaluó en el presente estudio.

- Cuantificación de la vascularización del cuerpo lúteo.

La señal power Doppler del cuerpo lúteo se cuantificó mediante la función histograma que genera los tres índices de vascularidad o power Doppler tridimensional analizados con anterioridad en el endometrio y el folículo. El programa VOCAL también calcula el índice de grises (MG) del cuerpo lúteo, que proporciona una orientación sobre la tendencia sólida o líquida del contenido del cuerpo lúteo.

#### **4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.**

A todas las pacientes les realizamos determinaciones hormonales en tres momentos diferentes del estudio: una determinación basal, otra determinación hormonal el día de la inducción de la ovulación con hCG y una última analítica en fase mesolútea.

A continuación se describen los contenidos de cada analítica así como el momento de su realización, y más adelante (apartado 4), se definen la metodología de laboratorio empleada para la cuantificación de las hormonas.

- Analítica hormonal basal.

Realizada entre el 3º y el 5º día del ciclo previo a la estimulación ovárica. Incluye la determinación de *FSH*, *LH* y *estradiol* denominados “*basales*”.

- Analítica hormonal el día de la administración de hCG.

Realizada justo antes de la realización de la ecografía periovulatoria del día del hCG que a su vez se realiza antes de proceder a la inseminación intrauterina.

Incluye la determinación de *FSH*, *LH*, *estradiol* y *progesterona*, denominados “*hormonas del día del hCG*”.

- Analítica hormonal en fase mesolútea.

Realizada 7 días después de la inseminación, en fase mesolútea. Incluye la determinación de *estradiol* y *progesterona*, denominados “*hormonas mesolúteas*”. Además se incluye una determinación de  $\beta$ hCG en sangre con el fin de diagnosticar gestaciones. Cabe destacar que la categorización en el estudio de las pacientes como gestantes o no gestantes NO se realizó por criterios analíticos, sino por criterios clínicos y ecográficos. Se hizo de esta manera para obviar los diagnósticos de gestaciones bioquímicas.

La ovulación se definió como la presencia de valores de progesterona en fase mesolútea por encima de 10 pg/ML.

## 5. ESTANDARES DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS HOMONALES Y CAPACITACIÓN DEL SEMEN

- Pruebas hormonales

Las determinaciones hormonales, se realizaron por inmunoensayo de quimioluminiscencia en un Immulite 2000 de DPC diagnostics. Los valores de referencia y las unidades de medida aparecen en la Tabla 8.

- Capacitación del semen

El procedimiento empleado para la capacitación del semen sigue los criterios de la OMS-99, siendo siempre el swim-up. A continuación se definen los pasos de recogida, capacitación y posterior entrega de la muestra capacitada a los pacientes.

PRUEBA	MUESTRA	TECNICA	Unidades	Valores Normales	CADENCIA (días)
ESTRADIOL (17 beta estradiol)	suero	QLMS	pg/ml	hom. 10-50 muj. (fol) 25-200 muj. (ovul) 150-450 muj. (lut) 70-220 post-men <35 niños <20	4
FSH (Folotropina, Gonadotropina foliculo-estimulante)	suero	QLMS	mUI/ml	hom. 5-20 muj. (fol) 2-15 muj. (ovul) 6-21 muj. (lut) 2-10 post-men 22-153 niños 0.5-5	4
LH (Luteotropina, Gonadotropina luteo-estimulante)	suero	QLMS	mUI/ml	hom. 5-20 muj. (fol) 1-12 muj. (ovul) 10-27 muj. (lut) 1-15 post-men 11-100 niños 0.4-5	4
PROGESTERONA	suero	QLMS	ng/ml	hom. 0.2-0.8 muj. (fol) 0.3-1.2 muj. (lut) 1-24 post-men 0.1-1 embarazo >30	4

**Tabla 8.** Valores de referencia y unidades de medida de las hormonas.

#### **a. Recogida del espécimen**

Se efectúa utilizando una hoja de recogida de datos específica para capacitación (anexo 1). La petición por parte del hospital se realiza mediante volante especial a disposición de la consulta de esterilidad, informando en la consulta al paciente acerca del horario de entrega de la muestra en el laboratorio así como de las condiciones de recogida y transporte, que son similares a las del espermiograma:

- 1- Periodo de abstinencia sexual previo a la recogida de la muestra de 2 a 4 días.
- 2- Obtención del eyaculado completo mediante una única masturbación, evitando el uso de preservativo o cualquier producto del que no este verificada la ausencia de sustancias espermicidas.
- 3- Recogida en recipiente de plástico estéril (contenedor para recogida de orina).
- 4- Transporte al laboratorio evitando cambios bruscos de temperatura (procurar mantener caliente, traer el frasco en un bolsillo cerca del cuerpo)
- 5- Entrega de la muestra en el laboratorio antes de una hora desde el momento de la eyaculación.

La muestra la entrega el paciente en persona al personal técnico encargado del análisis, que efectuara la revisión de la muestra y la recogida de datos de interés para el análisis.

#### a.1. Toma de datos

Comprobar el volante de petición, verificar la identidad del paciente y adjudicar número de muestra si no estuviera previamente identificado.

En la hoja de recogida de datos apuntar:

- Nombre del paciente y de su pareja/cónyuge
- Condiciones de recogida de la muestra:
  - Hora de recogida
  - método
  - Días de abstinencia previa
  - Toma de medicación/ enfermedades importantes

### a.2. Verificación de muestra

Comprobar el contenido y el aspecto de la muestra. Observar la licuación agitando suavemente e introducirse inmediatamente en la estufa (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

### **b. Capacitación y selección de espermatozoides mediante swim-up.**

La capacitación consiste en una recuperación de espermatozoides móviles (REM), mediante el método de swim-up, acompañada de un doble lavado para eliminar el plasma seminal e incubación en atmósfera de CO<sub>2</sub> 5%, que facilita el proceso de capacitación espermática. (Inicio de la reacción acrosómica)

El medio utilizado para la migración espermática y el lavado es medio de cultivo INRA B2 (Mennezzo modificado). Para su utilización debe ser previamente atemperado a 37°C en atmósfera con CO<sub>2</sub> 5% durante al menos 1 hora para equilibrar pH (el medio de cultivo está tamponado con bicarbonato) y evitar choque térmico al espermatozoide.

Es imprescindible la correcta identificación de las muestras durante todo el proceso, marcando con el mismo código cada uno de los tubos utilizados para una misma muestra.

### **a. PROCESO**

1.- Previo a la capacitación se hace una valoración de la calidad espermática de la muestra. Apuntando en la hoja de recogida el volumen seminal, el recuento y la movilidad buena (a+b). Se calcula el número absoluto de espermatozoides buenos con la siguiente fórmula:

$$\text{n}^\circ \text{ absoluto spz. móviles (a+b)} = \text{volumen seminal (en ml)} \times \text{recuento spz} \\ (\text{millones /ml}) \times (\text{porcentaje de a+b/100})$$

*Por ejemplo: si la muestra tiene un volumen de 2,5 ml, un recuento de  $45 \times 10^6/\text{ml}$  y un porcentaje a+b del 65%, el cálculo será:*

$$\text{n}^\circ \text{ absoluto spz móviles} = 2,5 \times 45 \times 0.65 = 73,1 \times 10^6 \text{ espermatozoides}$$

2.- Separar en tubo cónico estéril de 10 ml, con tapa de rosca, tantas alícuotas de 1 ML como sea posible del semen recibido, añadir 1 ml de medio de cultivo atemperado a cada una de ellas. Homogeneizar suavemente, asegurándose que queda bien mezclado y centrifugar 10 minutos a 300 G.

3.- Eliminar el sobrenadante, aspirando cuidadosamente (sin remover el pellet) con jeringa y aguja. Reponer 0,5 ml de medio INRA B2 dejándolo caer suavemente por la pared del tubo inclinado (no remover pellet).

4.- Poner las tapas de los tubos, sin enroscar, permitiendo la entrada de aire al interior. Colocar todos los tubos en una gradilla, tapados con papel de aluminio para mantener en oscuridad, e introducir en incubación a 37° en ambiente de CO<sub>2</sub> al 5% durante un periodo de 1-2 horas.

5.- Transcurrida la incubación procedemos a recuperar los espermatozoides que hayan migrado a las capas superiores del medio de cultivo (swim-up). Para ello aspiramos el sobrenadante de cada uno de los tubos mediante jeringa con aguja y juntamos todo el medio perteneciente a una misma muestra en un solo tubo cónico. Procurar no aspirar el pellet en este proceso. Si la muestra inicial es buena, se observaran 3 fases, una superficial rosada, una intermedia blanquecina y el pellet en el fondo. Los mejores espermatozoides están en la capa superior (rosada), que es la que preferentemente recuperaremos. Si la calidad inicial de la muestra era mala apurar la capa blanquecina, pero procurar no aspirar el pellet (espermatozoides muertos).

6.- Centrifugar el tubo con los sobrenadantes recuperados durante 10 minutos a 300 g. Rápidamente tras la centrifugación, eliminar el sobrenadante aspirando con aguja (no aspirar el pellet, si se aspira volver a centrifugar) y reponer un volumen final de 0,3 ml de medio INRA B2, agitando suavemente para resuspender el pellet.

7.- Comprobar la recuperación de espermatozoides móviles en la muestra final. Efectuar un recuento (millones/ml) y calcular la movilidad buena (a+b, %). Calcular el REM (recuperación de espermatozoides móviles), que corresponde al número absoluto de espermatozoides con buena movilidad (a+b) en la muestra entregada para inseminación y calcular también el porcentaje de recuperación a partir del número absoluto de espermatozoides móviles en la muestra inicial y en la muestra recuperada.

REM = volumen de la muestra entregada (normalmente 0,3 ml) x recuento spz (millones /ml) x (porcentaje de a+b/100)

% de recuperación = (REM / nº absoluto spz moviles en la muestra inicial) x 100

*Por ejemplo: Si en la misma muestra del ejemplo reconstituimos el pellet final con 0,3 ml, y valoramos un recuento de  $50 \times 10^6/\text{ml}$  y un porcentaje a+b del 90%, el cálculo será:*

*REM =  $0,3 \times 50 \times 0.9 = 13,5 \times 10^6$  espermatozoides*

*% de recuperación =  $(13.5 / 73.1) \times 100 = 18.5\%$*

8.- Rotular el tubo con la muestra capacitada con el nombre de la paciente y el número de registro del laboratorio y entregar a la propia paciente EN MANO, dentro de un sobre cerrado, rotulado con el nombre de la paciente y del donante de semen (generalmente su cónyuge), en el que se adjuntará el informe del MODULAB (Hay que meter los resultados de número absoluto de spz moviles inicial y REM final, el ordenador calcula el porcentaje de recuperación).



Hasta la recogida de la muestra por parte de la paciente, mantener el sobre en estufa a 37° C.

## 6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables consideradas en este estudio pueden dividirse en diferentes grupos que se exponen a continuación:

### a. Variables de la ecografía bidimensional

- *Diámetro folicular* (diam\_fol): Variable cuantitativa continua. Define el diámetro máximo del folículo preovulatorio medido por ecografía bidimensional. Unidad: mm.
- *Vascularización folicular* (vasc\_fol): Variable cualitativa politómica. Clasifica la vascularización perifolicular en 4 grados según el porcentaje del área folicular vascularizada (Coulam y cols. 1999): 1: menos del 25 % del perímetro folicular esta vascularizado, 2: vascularización entre el 25 y el 50% del perímetro folicular, 3: entre el 50 y el 75% y 4: más del 75% del perímetro folicular está vascularizado
- *Grosor endometrial* (endo\_gro): Variable cuantitativa continua. Define el grosor máximo del endometrio preovulatorio medido por ecografía bidimensional. Unidad: mm.
- *Morfología endometrial* (endo\_tri) Variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 0 al patrón endometrial no triple línea y 1 al patrón endometrial en triple línea.
- *Vascularización endometrial* (vasc\_end): Variable cualitativa politómica. Clasifica la vascularización endometrial en 4 grados según el porcentaje del área endometrial vascularizada (Mercé y cols. 2001 (a)). 0: no se visualizan vasos cerca del endometrio; 1: Flujo periférico. La señal alcanza el borde hiperecogénico endometrial; 2: Flujo medio. El mapa color ocupa la mitad externa del espesor endometrial; 3: Flujo central. Los vasos alcanzan la cavidad endometrial en todo su espesor.

- *Morfología cuerpo lúteo* (morf\_cl): Variable cualitativa politómica. Clasifica la morfología del cuerpo lúteo en 4 tipos morfológicos; 1: Morfología ecopositiva, sonoluscente o sólida. 2: Morfología econegativa o líquida. 3: Morfología de ecogenicidad mixta, con partes sólidas y líquidas. 4: Morfología no visible con ecografía 2D.

**b. Variables dependientes de la ecografía tridimensional y de los índices APD-3D**

- *Volumen folicular* (f\_vol): Variable cuantitativa continua. Define el volumen del folículo preovulatorio medido por ecografía tridimensional. Se expresa en ML.
- *Volumen endometrial* (ve): Variable cuantitativa continua. Define el volumen del endometrio preovulatorio medido por ecografía tridimensional. Se expresa en ML.
- *Volumen del cuerpo lúteo* (cl\_vol): Variable cuantitativa continua. Define el volumen del cuerpo lúteo medido por ecografía tridimensional. Se expresa en ML.
- *Gris medio* (cl\_mg): Variable cuantitativa continua. Representa el valor promedio de grises entre todos los voxels grises del volumen adquirido.
- *Vascularización folicular, endometrial y del cuerpo lúteo*: los siguientes parámetros se miden tanto en el folículo, en el endometrio como en el cuerpo lúteo.
  - Índice de vascularización (iv) mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje.
  - El índice de flujo (if) es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100.
  - El índice vascularización flujo (ivf) es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la región estudiada,

representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100.

Los parámetros dependientes del folículo llevarán delante una “f” minúscula, los dependientes del endometrio llevarán detrás una “e” minúscula y los dependientes del cuerpo lúteo las letras “cl” en minúscula. Según lo expuesto, las variables de vascularización folicular son las siguientes: f\_iv, f\_if, y f\_ivf. Las variables de vascularización endometrial serán: ive, ife, e ivfe. Las variables de vascularización del cuerpo lúteo serán: iv\_cl, if\_cl e ivf\_cl.

**c. Variables hormonales.**

- *LH* (lh): Variable cuantitativa continua. Define el valor de la LH. Se expresa en mUI/ML.
- *FSH* (fsh): Variable cuantitativa continua. Define el valor de la FSH. Se expresa en mUI/ML.
- *Estradiol* (e2): Variable cuantitativa continua. Define el valor de estradiol sérico. Se expresa en ng/ML.
- *Progesterona* (pg): Variable cuantitativa continua. Define el valor de la progesterona sérica. Se expresa en ng/ML.
- *HCG* (hCG): Variable cuantitativa continua. Define el valor de la hCG sérica. Se expresa en mUI/ML.

En este caso, la adición de una “b” minúscula al nombre de la variable indica que la determinación es basal (fshb, lhb, e2b), las siglas “hcg” indican que la determinación se ha realizado el día de la administración de hcg (fsh\_hcg, lh\_hcg, e2\_hcg, pg\_hcg) y finalmente, “mesol” hace referencia a la extracción en fase mesolútea (pg\_mesol, e2\_mesol).

d. Eventos del ciclo.

- *Gestación (gesta)*: Variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 0 a la ausencia de gestación y el valor 1 a las gestaciones.
- *Ovulación (ovul)*: Variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 0 a la ausencia de ovulación y el valor 1 a las ovulaciones.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con todas las variables recogidas, creamos una base de datos en SPSS (Statistical Package for the Social Science; versión 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda de este mismo programa.

Expresamos las variables continuas en forma de media, mediana y moda, en algunas variables, desviación estándar, rango e intervalo de confianza de la media al 95% (IC 95%) y las cualitativas como número de casos y porcentaje. Realizamos el análisis estadístico mediante el paquete informático SPSS, analizando las variables cualitativas mediante tablas de contingencia con el estadístico Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron comparando las medias con el T test. Para comparar las medias de más de 2 variables cuantitativas utilizamos el ANOVA, con sus asunciones básicas (distribución normal y homogeneidad de las varianzas), con el test a posteriori de Tukey. Finalmente, para la correlación de variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para analizar la fuerza de la asociación de las diferentes variables independientes con la presencia de ovulación y gestación, realizamos un estudio de casos y controles. Dividimos las variables cuantitativas en cuatro percentiles comparándolos entre ellos y dicotomizando las variables por dichos percentiles. En caso de no encontrar diferencias, dividimos por la

mediana. Estudiamos la fuerza de la asociación mediante tablas de contingencia con Chi-cuadrado y la expresamos como Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Para analizar la capacidad global de determinadas variables independientes para predecir la probabilidad de gestación utilizamos las curvas ROC (receiver operative curves) con el valor del área bajo la curva y su intervalo de confianza al 95 %.

Consideramos como significativo un error alfa menor o igual del 5% para todos los análisis.

## RESULTADOS

## I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

### 1. DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES

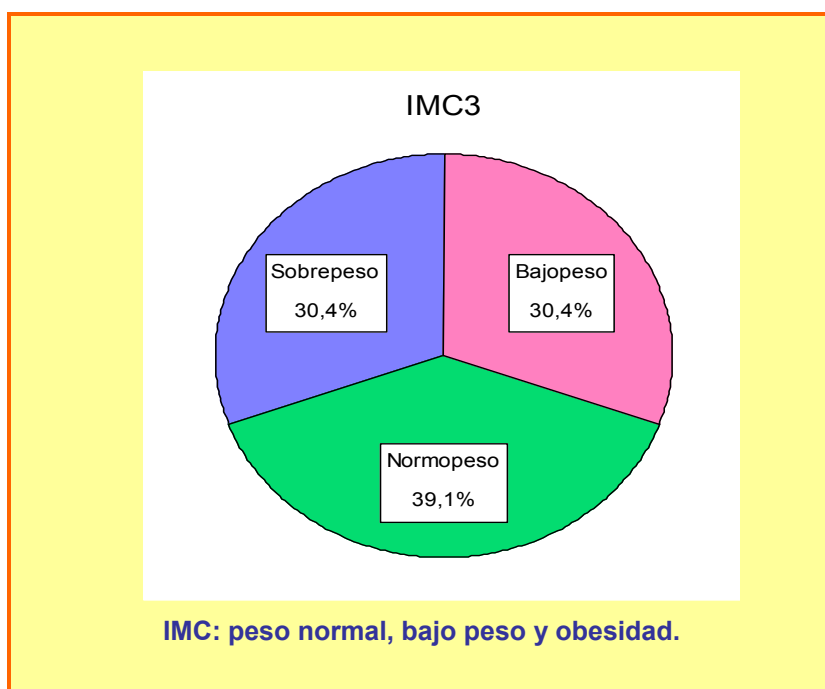
#### 1.1. Variables antropométricas:

La edad media global de las pacientes en el momento de su inclusión en el estudio fue de  $33,48 \pm 3,34$  años (rango 25-40).

Las pacientes incluidas en el estudio, tenían un peso medio de  $60,42 \pm 8,27$  Kg. (rango 43-79). Su talla media era de  $164,10 \pm 5,75$  cm (rango 150-176).

Como medida que agrupa ambas variables, se realizó un cálculo del IMC (Índice de Masa Corporal) observando que el IMC medio era de  $22,11 \pm 4,52$  (rango 14,25-33,68). Posteriormente, se realizó una distribución de las pacientes en función de su índice de masa corporal de manera que se categorizaron tres grupos (gráfica 2):

- Pacientes con bajo peso: IMC inferior a 20, representan el 30,4% de la muestra.
- Pacientes con peso normal: IMC entre 20 y 25, representan el 39,1% de la muestra.
- Pacientes con sobrepeso: IMC de más de 25: 30,4% de la muestra.



**Gráfica 2:** Distribución en % de las pacientes según su IMC.

## 1.2. Distribución de los diagnósticos

La distribución de la etiología de la esterilidad en la cohorte se expone en la Tabla 6 de la **página X** y en la Tabla 7. Cabe destacar que de los 69 casos, 32 tenían diagnóstico de esterilidad por factor ovulatorio (46,4%), incluyendo en este grupo, los defectos de fase lútea, las anovulaciones y los fallos ováricos ocultos (Gráfica 3). La esterilidad por factor masculino representaba un total de 20 casos (29%) ocupando el segundo lugar en frecuencia.



#### F. TUBARICO UNILATERAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	58	84,1	84,1	84,1
	SI	11	15,9	15,9	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. ENDOMETRIOSIS I-II

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	63	91,3	91,3	91,3
	SI	6	8,7	8,7	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. OVULATORIO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	37	53,6	53,6	53,6
	SI	32	46,4	46,4	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### F. ENDOCRINO (HPRL, HoT, HIPERPLASIA SUPRARRENAL.)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	63	91,3	91,3	91,3
	SI	6	8,7	8,7	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

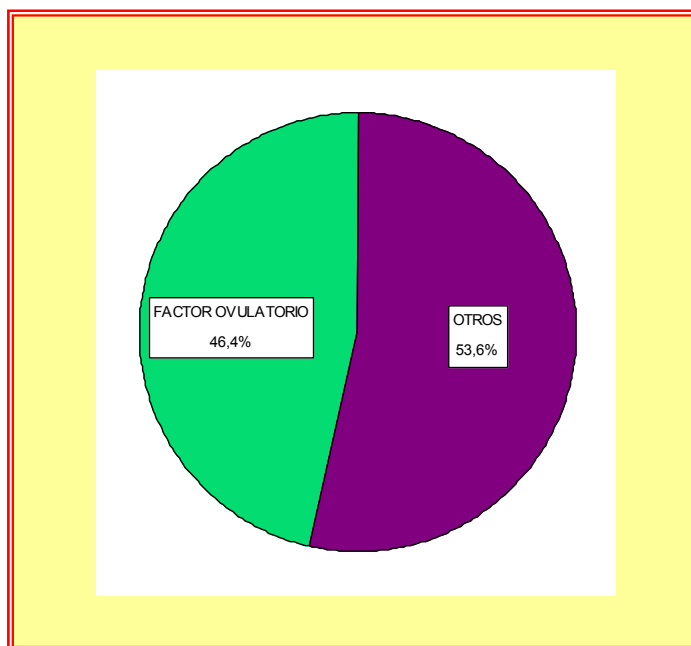
#### F. MASCULINO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	49	71,0	71,0	71,0
	SI	20	29,0	29,0	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

#### EOD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	51	73,9	73,9	73,9
	SI	18	26,1	26,1	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

**Tabla 6:** Distribución de los diagnósticos etiológicos de esterilidad en porcentaje.



**Gráfica 3.** Distribución porcentual del factor ovulatorio con respecto al total de casos.

Se observó que en 20 casos (29%) existía más de un diagnóstico de esterilidad. La Tabla 7 resume los porcentajes de cada uno de los diagnósticos combinados encontrados. Como era de esperar, la asociación más frecuente ( $n = 11$ , lo que supone un 15,9% del total de casos) se vio en la suma de factor ovulatorio y factor masculino.

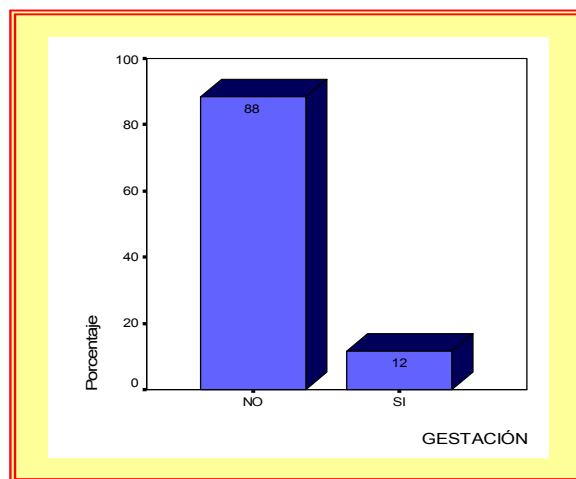
DIAGNÓSTICOS COMBINADOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	TUB+OVULATORIO	3	4,3	15,0	15,0
	TUB+MASCULINO	2	2,9	10,0	25,0
	OVULATORIO+MAS CULINO	11	15,9	55,0	80,0
	ENDOCRINO+MAS CULINO	4	5,8	20,0	100,0
	Total	20	29,0	100,0	

**Tabla 7.** Distribución de los diagnósticos etiológicos combinados en porcentaje.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.

### 2.1. Gestaciones

Obtuvimos un total de 12 gestaciones en los 69 ciclos seguidos, lo que supone una tasa de gestación del 11,6% (Gráfica 4).

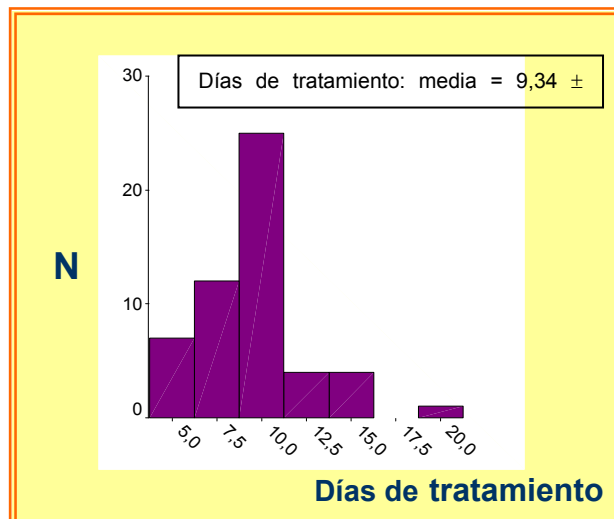


**Gráfica 4.** Distribución en % de las gestaciones.

### 2.2. Duración de los tratamientos y dosis de gonadotropinas

La estimulación ovárica se llevó a cabo durante 9,34 días de media (moda 9 días, rango 4 a 21 días). Estos datos pueden verse en la gráfica 5.

La dosis media de gonadotropinas utilizada fue de 617 UI (moda 600 UI, rango 100 a 1900 UI). No se detectaron cancelaciones de ciclos de estimulación ovárica ni por baja respuesta ni por riesgo de hiperestimulación ovárica. En todos los casos se llevó a cabo la inseminación artificial con semen capacitado.



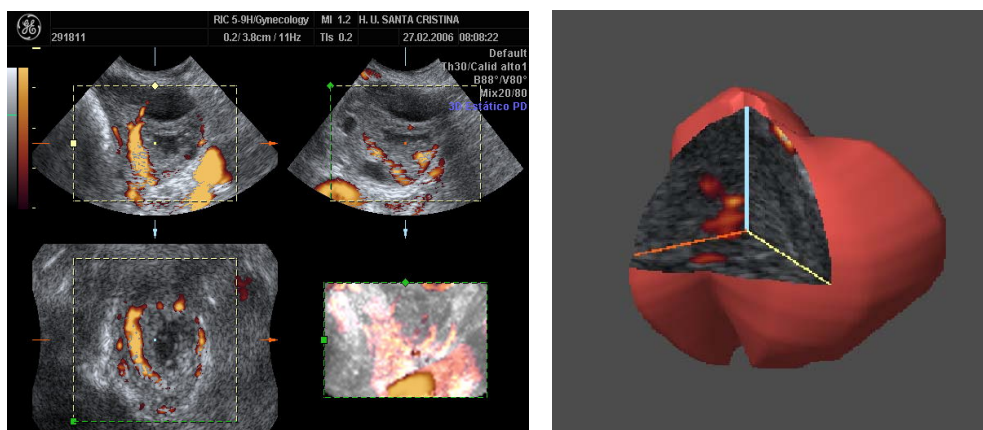
**Gráfica5.** Representación de los días de tratamiento.

### 3. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS ECOGRÁFICOS Y POWER DOPPLER 2D

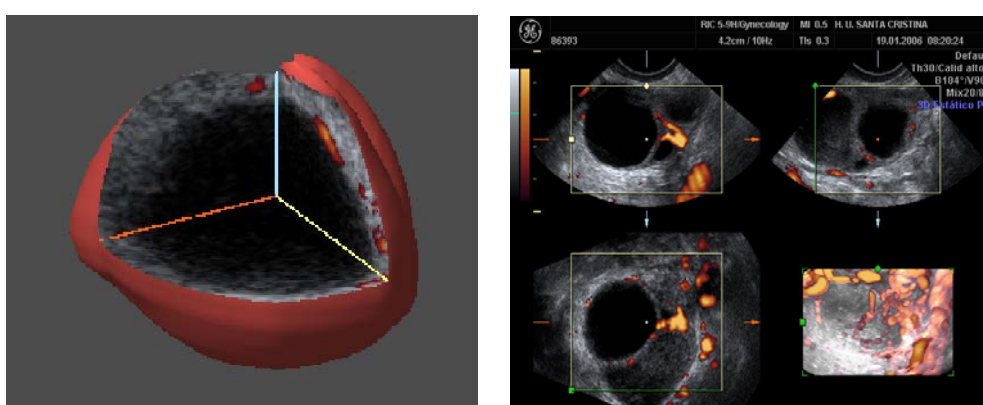
#### 3.1. Parámetros ecográficos del cuerpo lúteo

- Morfología del cuerpo lúteo

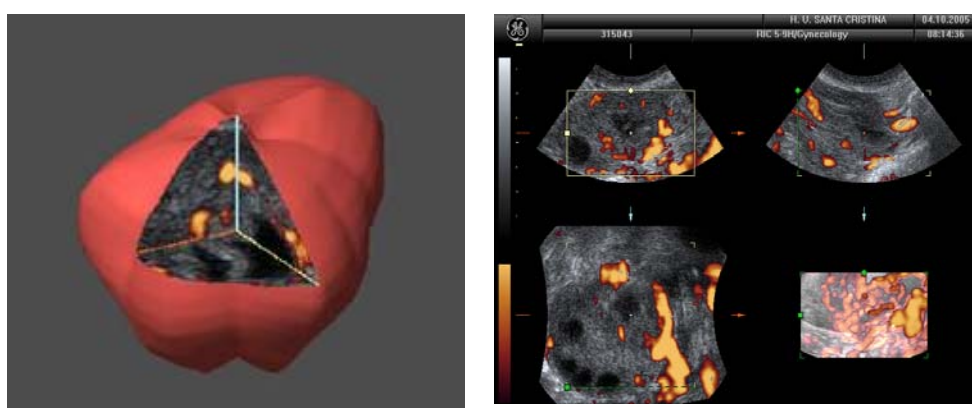
La morfología del cuerpo lúteo se dividió en cuatro grupos (Figura 37), siguiendo la clasificación modificada de Mercé (Mercé LT. “Ecografía en medicina materno fetal”. 2000). Describimos la morfología econegativa o de ecogenicidad líquida (Figura 36); la morfología ecopositiva o de ecogenicidad sólida (Figura 35); ecomixta, con componente sólido y líquido (Figura 37); y no visible.



**Figura 35:** Morfología ecopositiva del cuerpo lúteo.



**Figura 36:** Morfología econegativa del cuerpo lúteo.

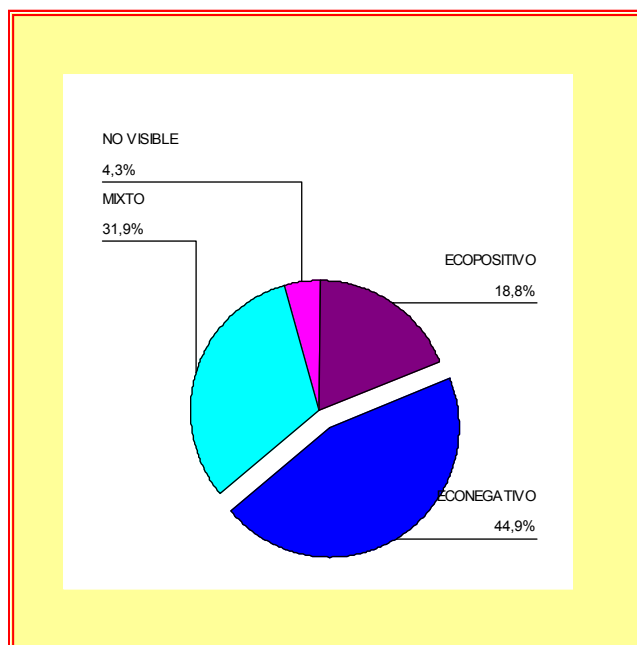


**Figura 37:** Morfología ecomixta del cuerpo lúteo.

La morfología más frecuente fue la econegativa, que se observó en 31 casos (44,9%), seguida de la ecomixta, en 22 casos (31,9%). La distribución según frecuencias, queda reflejado en la gráfica 6 y en la tabla 9.



**Figura 38:** Clasificación morfológica del cuerpo lúteo.



**Gráfica 6:** Morfología del cuerpo lúteo según porcentajes.

MORFOLOGIA CL		
	Frecuencia	Porcentaje
ECOPOSITIVO	13	18,8
ECONEGATIVO	31	44,9
MIXTO	22	31,9
NO VISIBLE	3	4,3
Total	69	100,0

**Tabla 9:** Distribución de los tipos morfológicos de cuerpos lúteos en porcentajes.

### 3.2. Parámetros ecográficos del endometrio

- Vascularización endometrial:

Consideramos 4 patrones diferentes de vascularización endometrial cuantificables por ecografía bidimensional basándonos en lo descrito por Mercé y colaboradores en 2001. La tabla 10 y la gráfica 7 resumen los diferentes tipos de patrones.

Resulta llamativo que la mayoría de los casos (N =51, 73,9%) solo tenían vascularización a nivel miometrial o del borde endometrial (27,5% miometrial y 46,4% del borde endometrial), a pesar de tratarse de endometrios pertenecientes a ciclos estimulados. Solo un 11,6 % de los casos (N =8) tenían una vascularización que abarcaba todo el espesor endometrial.

VALORACIÓN FLUJO ENDOMETRIAL EN 2D		
	N	Porcentaje válido
MIOMETRIAL	19	27,5
BORDE ENDOMETRIAL	32	46,4
MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	14,5
TODO EL ENDOMETRIO	8	11,6
Total	69	100,0

**Tabla 10.** Patrones de vascularización endometrial en 2D.



**Gráfica 7.** Patrones de vascularización endometrial en 2D.

#### 4. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS ECOGRÁFICOS Y ANGIO POWER DOPPLER 3D

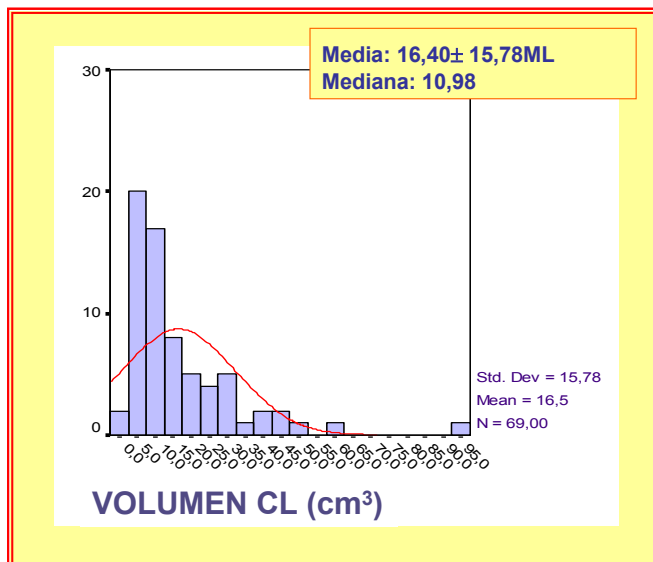
##### 1.1. Parámetros del cuerpo lúteo

- Volumen cuerpo lúteo: cl\_vol

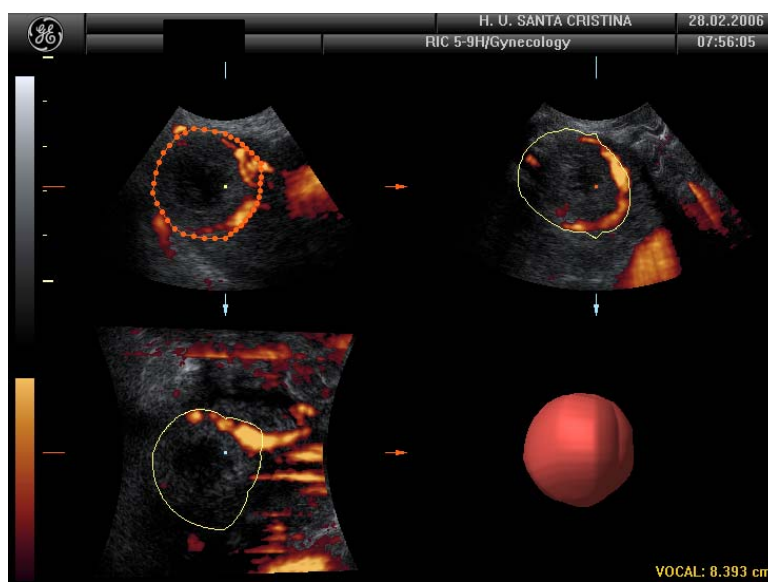
La gráfica 8 representa el volumen medio del cuerpo lúteo. Observamos una gran disparidad de las medidas que están en su mayoría agrupadas alrededor de la mediana, que es de 10,98 ML.

Aunque parece que debido al amplio rango de medidas, el volumen folicular medio pudiera ser menor , su valor fue de  $16,40 \pm 15,78$ ML.





**Gráfica 8.** Volumen del cuerpo lúteo por ecografía tridimensional.



**Figura 39.** Volumen del cuerpo lúteo por ecografía tridimensional. VOCAL.

▪ Índices vasculares del cuerpo lúteo

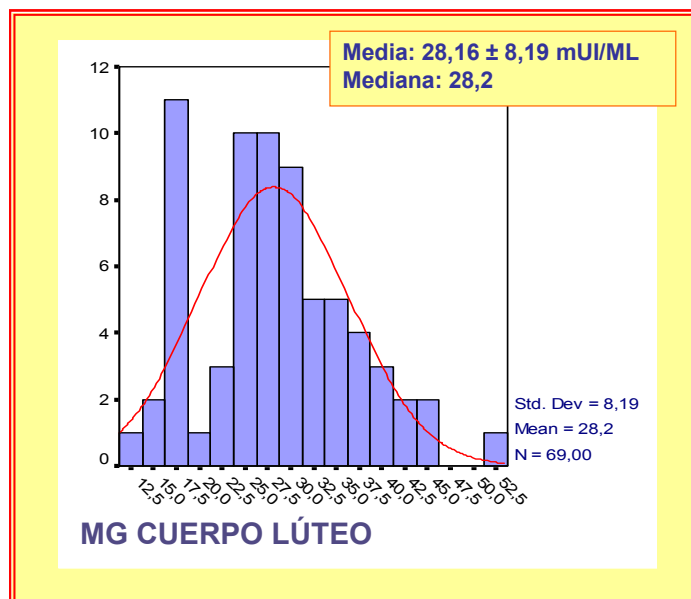
Observamos todos los índices vasculares tal y como se visualizan en el programa VOCAL, la herramienta “histogram” (Figura 40).

✓ MG del cuerpo lúteo; cl\_mg

La distribución “Mean grey” (MG) del cuerpo lúteo se representa en la gráfica 9. El MG del cuerpo lúteo medio fue de  $28,16 \pm 8,19$  con un rango de 12,63-52,66. Cabe destacar la coincidencia de la media con la mediana, observándose la gran normalidad de las medidas.

✓ IV del cuerpo lúteo; cl\_iv

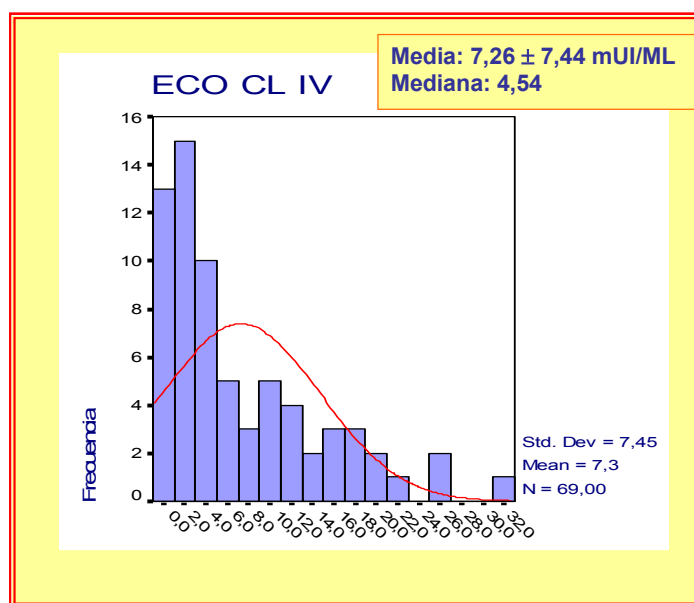
La tabla 11 representa los índices de vascularidad del cuerpo lúteo. La distribución de los Índices de vascularización (IV) del cuerpo lúteo se representa en la gráfica 10. El IV medio del cuerpo lúteo fue de  $7,26 \pm 7,44$  con un rango de 0 – 32,18. Cabe destacar, no obstante, que la mediana se encuentra algo alejada de la media, en 4,54.



**Gáfica 9:** MG del cuerpo lúteo medido por ecografía tridimensional.

	ECO CL IV	ECO CL IF	ECO CL IFV
N	69	69	69
Media	7,26939	38,71916	3,06646
Mediana	4,54200	38,74400	1,76400
Desviación estándar	7,448523	10,357656	3,500755
Rango	32,186	55,379	16,687
Mínimo	,000	,000	,000
Máximo	32,186	55,379	16,687

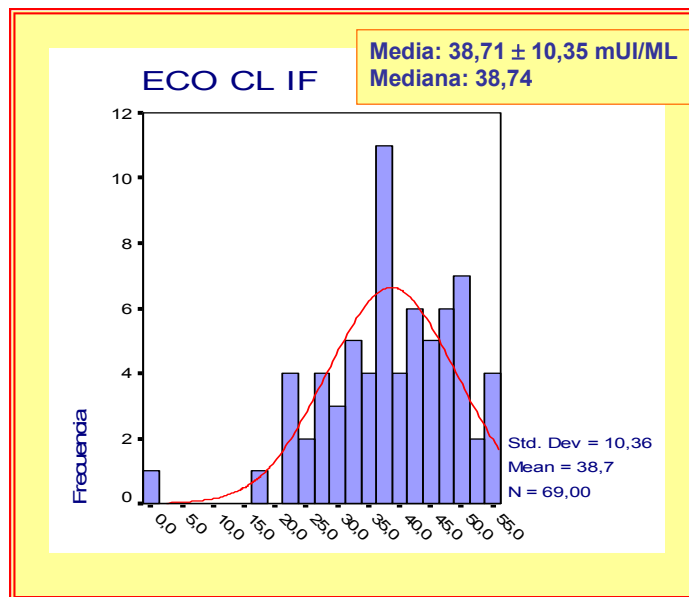
**Tabla 11.** Índices vasculares del cuerpo lúteo medidos por APD3D.



**Gráfica 10.** IV del cuerpo lúteo medido por APD3D.

✓ IF del cuerpo lúteo; cl\_if

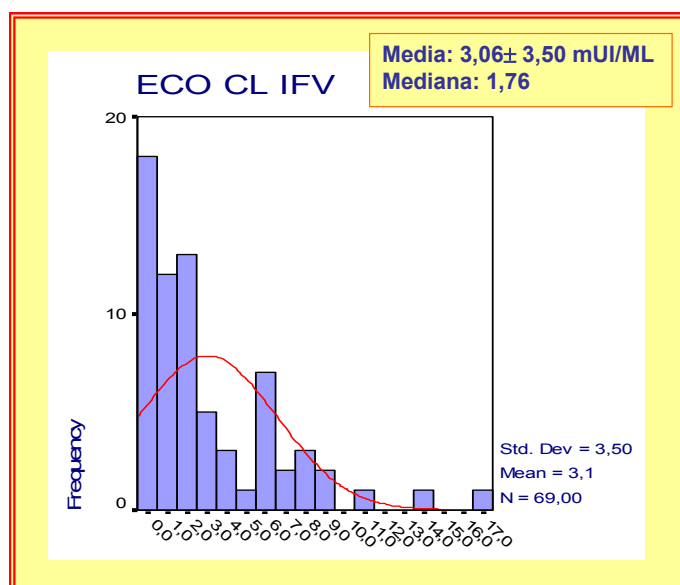
La gráfica 11 representa la distribución de los Índices de flujo (IF) del cuerpo lúteo. El IF medio del cuerpo lúteo fue de  $38,71 \pm 10,35$  con un rango de 0 55,37. Cabe destacar la homogeneidad de las medidas, siendo la mediana de 38,74.



**Gráfica 11.** IF del cuerpo lúteo medido por APD3D

✓ IVF del cuerpo lúteo; cl\_ivf

La gráfica 12 representa los Indices de vascularización flujo (IVF) del cuerpo lúteo en la muestra de pacientes. El IVF medio del cuerpo lúteo fue de  $3,06 \pm 3,50$  con un rango de 0 – 16,68.



**Gráfica 12.** IVF del cuerpo lúteo medido por APD3D

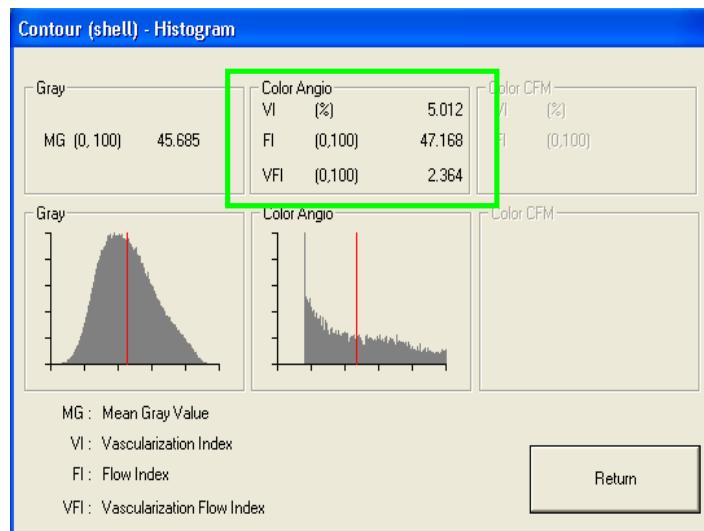


Figura 40. VOCAL. Herramienta "Histogram".

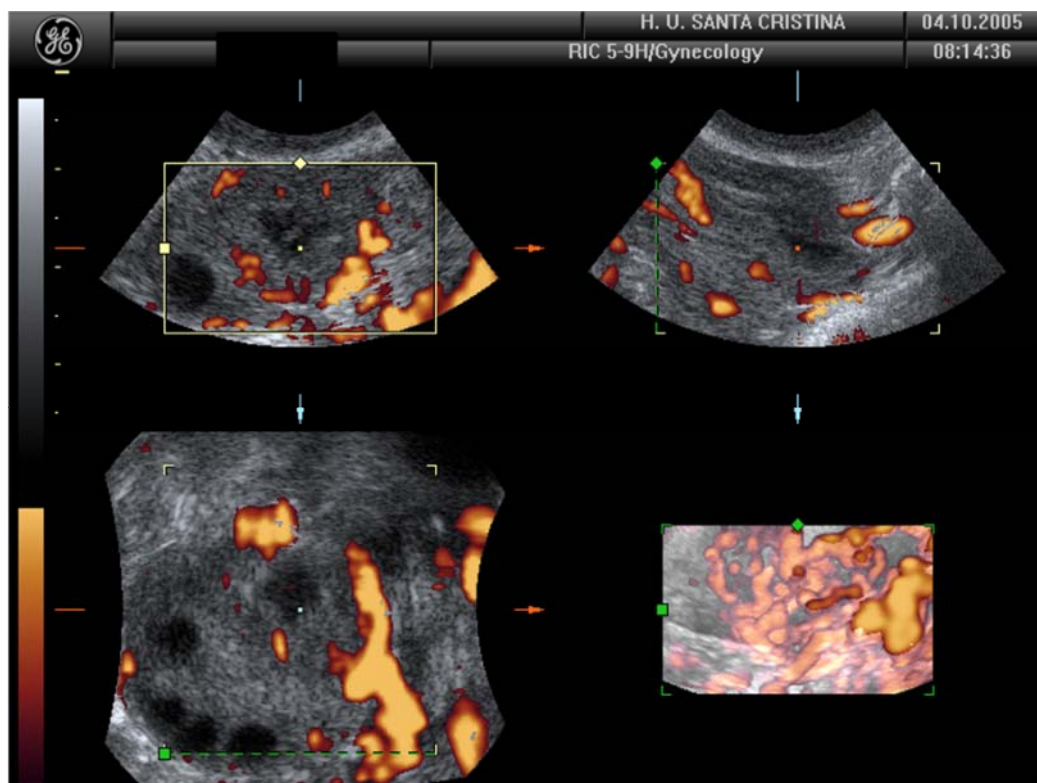
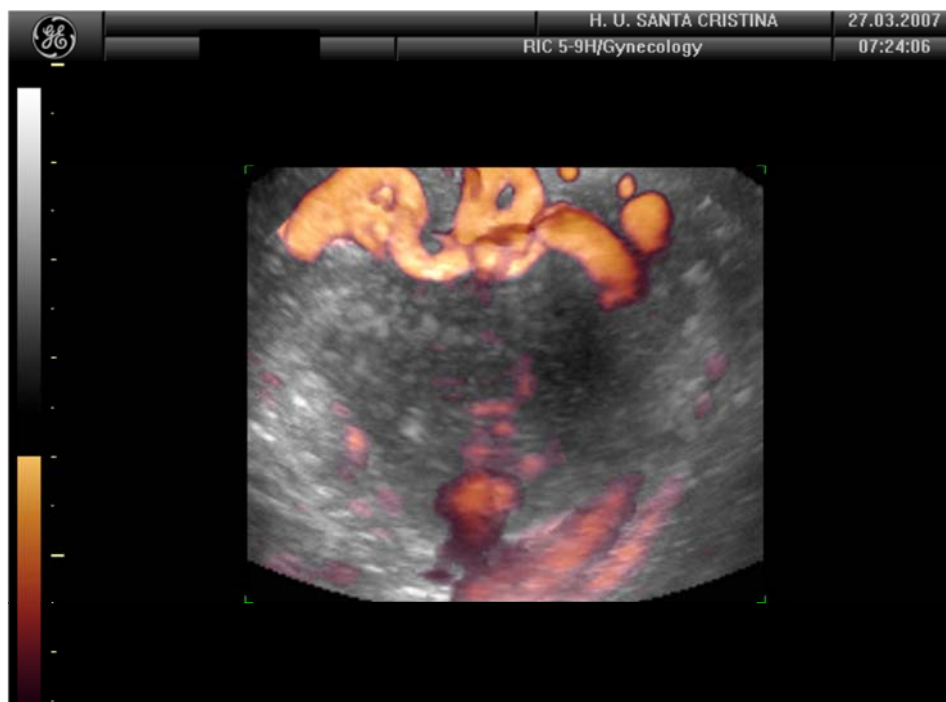


Figura 41. VOCAL. Vascularización CL ecomixto. Modo "Render".

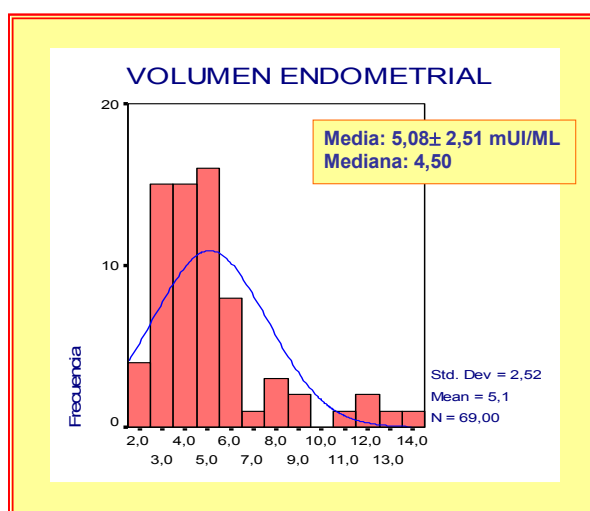


**Figura 42.** VOCAL. Vascularización CL eonegativo. Modo “Render”.

## 1.2. Parámetros del endometrio

- *Volumen endometrial en fase mesolútea: ve*

La gráfica 13 representa el volumen endometrial medio en fase mesolútea. El volumen endometrial medio fue de  $5,08 \pm 2,51$  ML con un rango de 1,50 a 13,94, y un valor de la mediana, de 4,50 ML.



**Gráfica 13.** Volumen endometrial medido por ecografía tridimensional.

▪ Índices vasculares endometriales fase mesolútea.

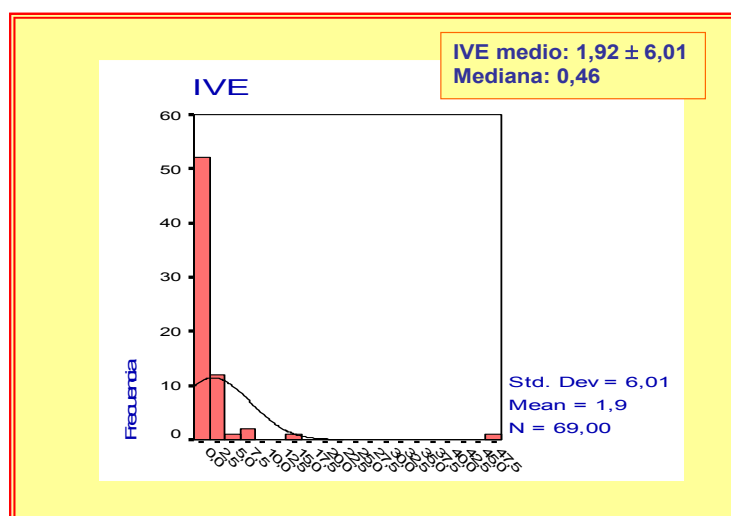
La tabla 12 resume la estadística descriptiva de los parámetros vasculares de la región endometrial. Dichos valores quedan expuestos en las gráficas 14, 15 y 16.

	IVE	IFE	IVFE
N	69	69	69
Media	1,92945	23,78425	,63475
Mediana	,46600	22,82700	,19200
Desviación estándar	6,014766	8,337749	2,033281
Rango	47,427	57,992	16,101
Mínimo	,000	,000	,000
Máximo	47,427	57,992	16,101

**Tabla 12.** Parámetros vasculares del volumen endometrial en fase mesolútea.

✓ IV endometrial; ive

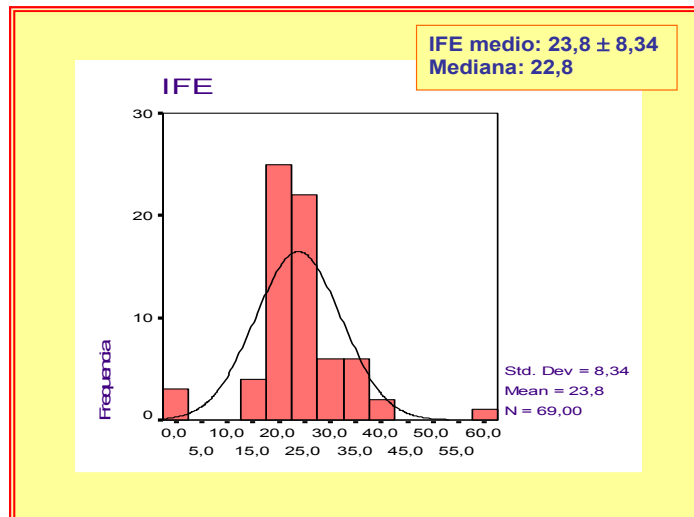
El valor medio del IV endometrial fue de  $1,92 \pm 6,01$  con un rango de 0 a 47,42 (Gráfica 14). Observamos en la gráfica que la mayoría de los valores se sitúan por debajo de 2,5 siendo la mediana de 0,46.



**Gráfica 14.** IVE medido por APD3D.

✓ IF endometrial; ife

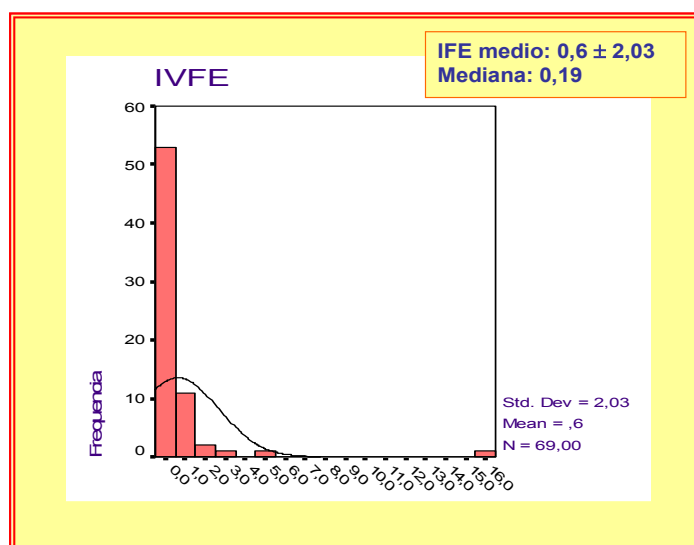
El valor medio del IF endometrial fue de  $23,78 \pm 8,33$  con un rango de 0 a 57,99 (Gráfica 15).



Gráfica 15. IFE medido por APD3D.

✓ IVF endometrial; ivfe

El valor medio del IVF endometrial fue de  $0,63 \pm 2,03$  con un rango de 0 a 16,1 (Gráfica 16).



Gráfica 16. IVFE medido por APD3D.



## 5. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS HORMONALES

### 5.1. Hormonas basales

Los valores de las hormonas cuantificadas en sangre periférica el tercer día del ciclo (determinaciones hormonales basales), se recogen en la tabla 13. Como ya se ha dicho en el apartado de material y métodos, la FSH y la LH se expresan en mUI/ML, el estradiol en ng/ML y la progesterona en pg/ML.

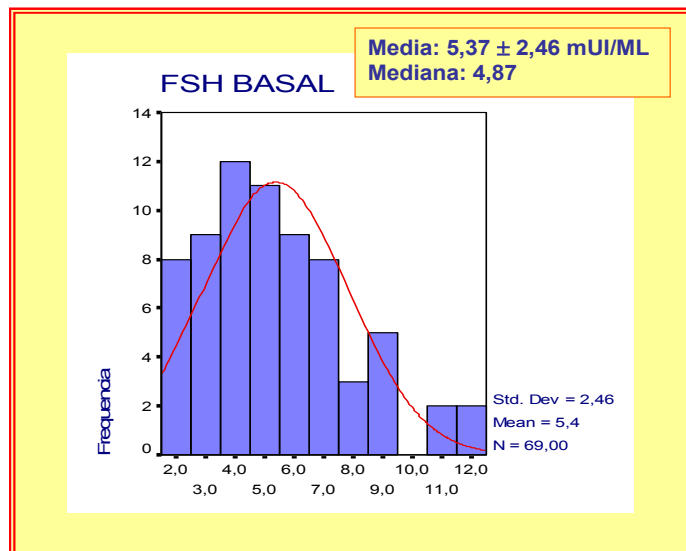
Cabe destacar el amplio rango de estradioles basales (254 ng/ML). Teniendo en cuenta que las determinaciones de FSH basal se encuentran dentro del rango de la normalidad, y que ninguna de las pacientes incluidas en el estudio presentaba sintomatología perimenopáusica, los estradioles más elevados podrían corresponder a pacientes con fallos ováricos ocultos.

	FSH BASAL	LHBASAL	E2 BASAL
N	69	69	69
Media	5,3799	6,5883	81,5957
Mediana	4,8700	5,9000	64,0000
Desviación estándar	2,46306	4,77917	61,31733
Rango	10,10	26,22	254,00
Mínimo	1,90	,38	17,00
Máximo	12,00	26,60	271,00

**Tabla 13.** Determinaciones hormonales basales.

✓ FSH basal: fshb

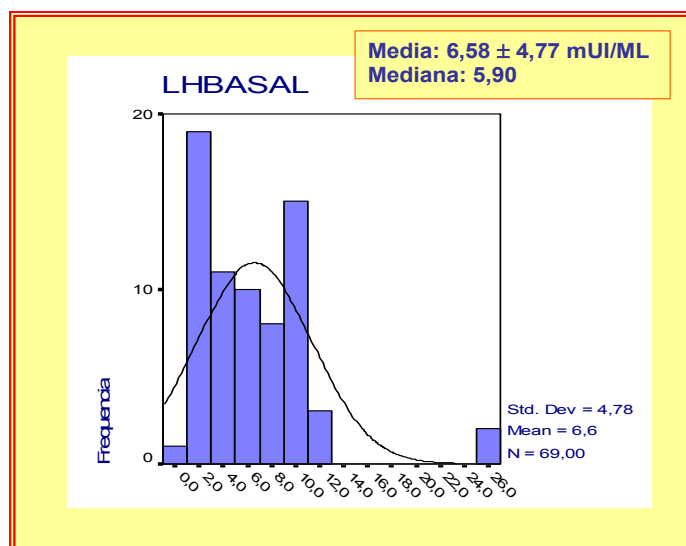
Los valores de la FSH basal en la muestra se pueden ver en la gráfica 17. El valor medio de la FSH fue de  $5,37 \pm 2,46$  mUI/ML, con un rango de 1,90-10,10 mUI/ML.



**Gráfica 17.** FSH basal.

✓ LH basal: lhb

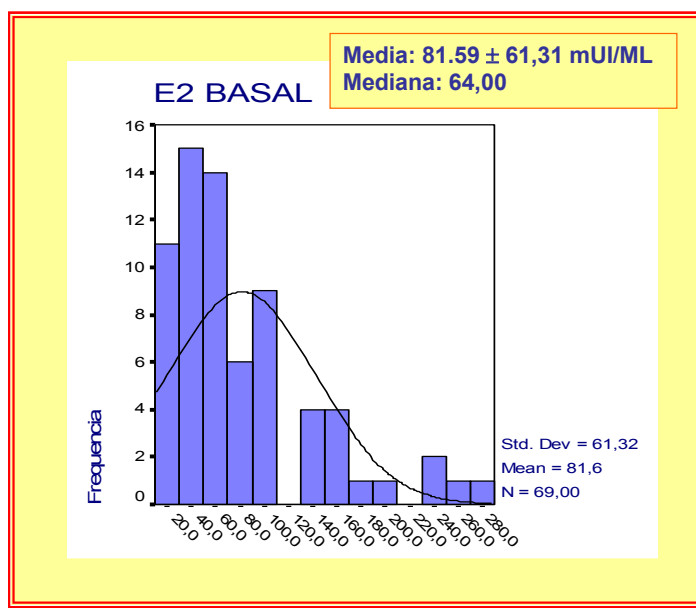
El valor medio de la LH basal fue de  $6,58 \pm 4,77$ mUI/ML, con un rango de 0,38-26,22 mUI/ML. Los valores de la LH basal quedan reflejados en la gráfica 18.



**Gráfica 18.** LH basal.

✓ E2 basal: e2b

El estradiol basal medio fue de  $81,59 \pm 61,31$  ng/ML, con un rango de 254 ng/ML (gráfica 19). Se observa que el histograma no se ajusta a la distribución normal, existiendo un amplio rango de valores. El mayor número de sujetos se concentra en el rango de 20 a 80 ng/ML.



**Gráfica 19.** Estradiol basal.

## 5.2. Hormonas el día de la administración de hCG

Los valores de las hormonas cuantificadas en sangre periférica determinados el día de la inducción de la ovulación (determinaciones hormonales del día de la hCG), se recopilan en la tabla 14.

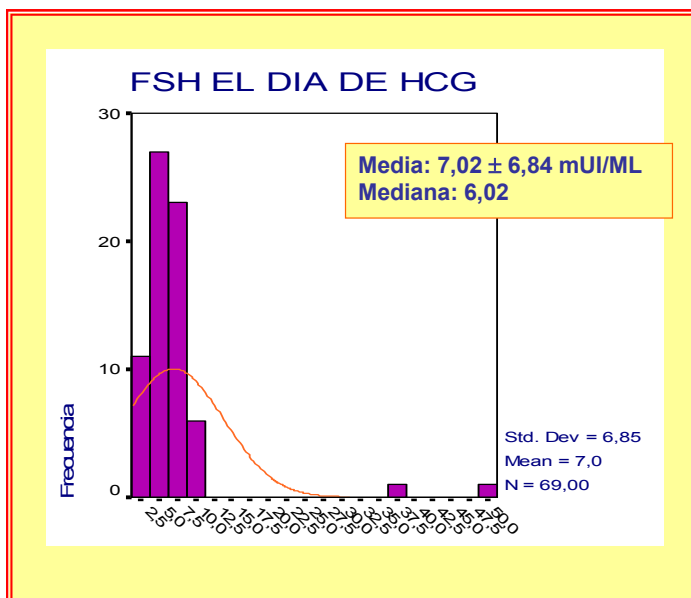
Al igual que ocurría con las determinaciones basales, el estradiol muestra un amplio rango de valores.

		FSH EL DIA DE HCG	LH EL DÍA DE HCG	E2 EL DÍA DE HCG	PG EL DIA DE HCG
N	Válidos	69	69	69	68
	Perdidos	0	0	0	1
Media		7,0249	13,6654	310,2319	2,8574
Mediana		6,0200	10,2300	255,0000	1,3500
Desviación estándar		6,84598	11,72733	218,20418	4,12968
Rango		48,20	53,88	986,00	21,44
Mínimo		2,80	1,12	14,00	,30
Máximo		51,00	55,00	1000,00	21,74

**Tabla 14.** Determinaciones hormonales el día de la hCG.

✓ FSH el día del hCG: fsh\_hcg

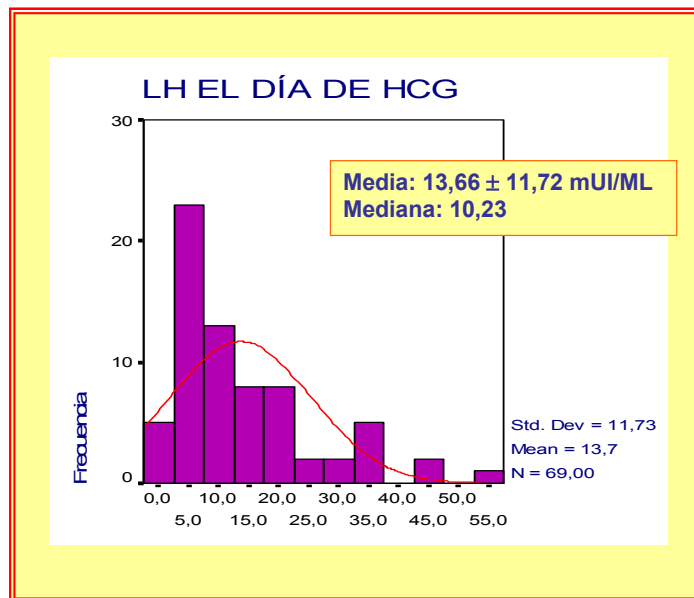
Los valores de la FSH el día de la administración de hCG en la muestra se pueden ver en la gráfica 20. Su valor medio fue de  $7,02 \pm 6,84$  mUI/ML, con un rango de 2,80-51 mUI/ML.



**Gráfica 20.** FSH el día de hCG.

✓ LH el día del hCG: lh\_hcg

El valor medio de la LH el día de hCG fue de  $13,66 \pm 11,72$  mUI/ML, con un rango de 1,12-55 mUI/ML. Los valores de la LH basal quedan reflejados en la gráfica 21.



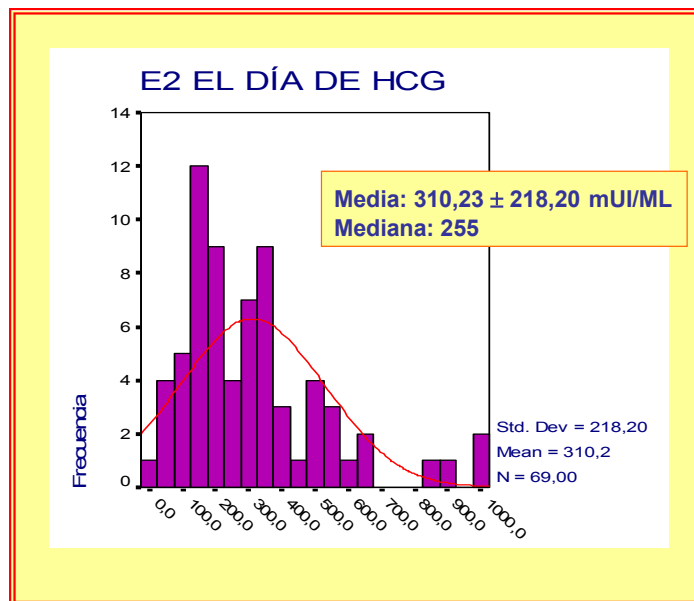
Gráfica 21. LH el día del hCG.

✓ Estradiol el día del hCG: e2\_hcg

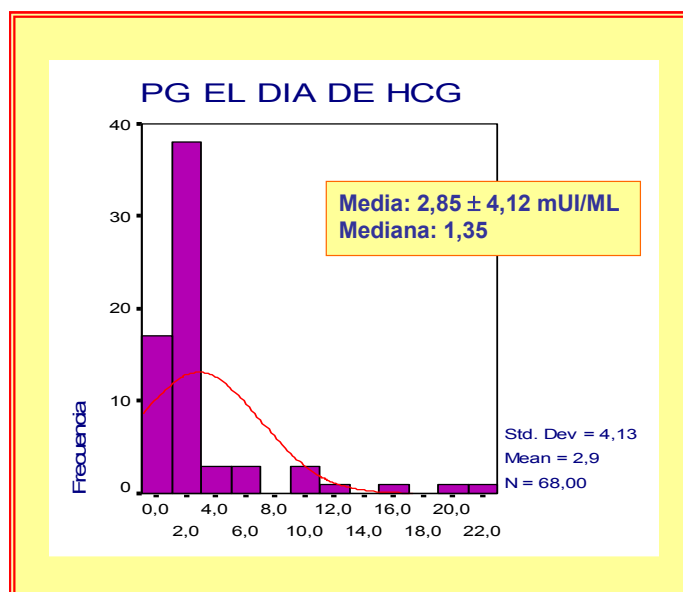
El estradiol medio determinado el día de la administración de hCG fue de  $310,23 \pm 218,20$  ng/ML, con un rango de 986 ng/ML (gráfica 22).

✓ Progesterona el día del hCG: pg\_hcg

Los valores de la progesterona el día de la administración de hCG en la muestra se pueden ver en la gráfica 23. Su valor medio fue de  $2,85 \pm 4,12$  pg/ML, con un rango de 0,30-21,74 pg/ML. Observamos una gran disparidad en las medidas, siendo la mediana de 1,35 pg/ML.



**Gráfica 22.** Estradiol el día del hCG.



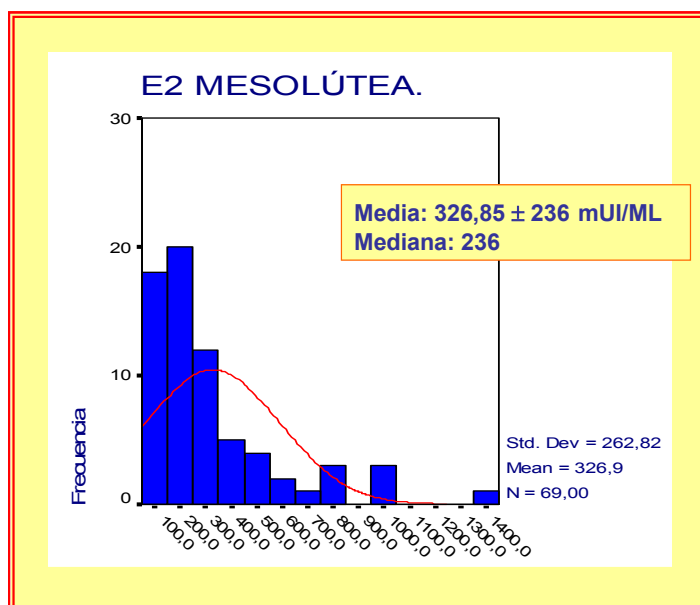
**Gráfica 23.** Progesterona el día del hCG.

### 5.3. Hormonas en fase mesolútea

La tabla 15 resume los valores de las hormonas cuantificadas en sangre periférica a los 7 días de la inducción de la ovulación (determinaciones hormonales en fase mesolútea).

	E2 MESOLÚTEA.	PG MESOLÚTEA.
N	69	69
Media	326,8551	18,5928
Mediana	236,0000	16,0000
Desviación estándar	262,81996	9,84106
Rango	1341,00	39,80
Mínimo	70,00	,20
Máximo	1411,00	40,00

**Tabla 15.** Determinaciones hormonales en fase mesolútea.



**Gráfica 24.** Estradiol en fase mesolútea.

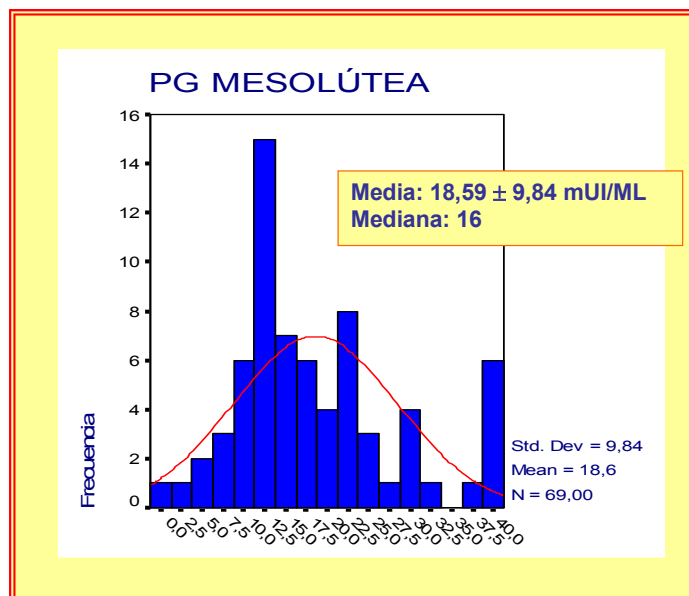
✓ Estradiol en fase mesolútea: e2\_mesol

El estradiol medio determinado en fase mesolútea fue de  $326,85 \pm 236$  ng/ML, con un rango de 1341 ng/ML (gráfica 24). El valor de la mediana fue de 236 ng/ML.

✓ Progesterona en fase mesolútea: pg\_mesol

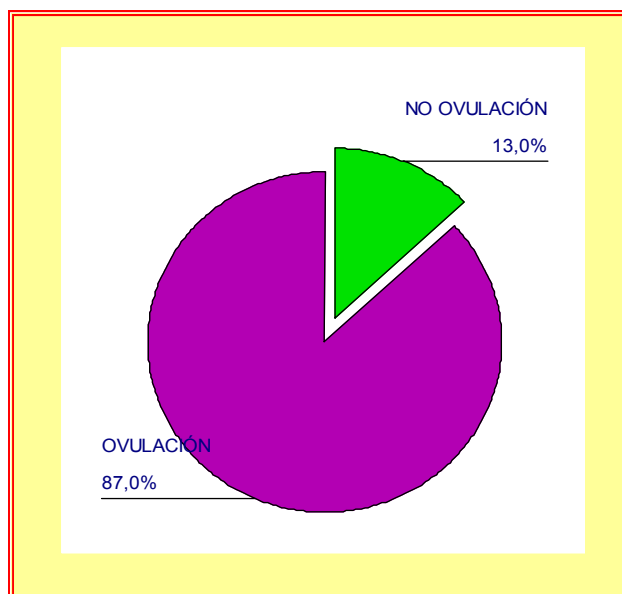
Los valores de la progesterona en fase mesolútea se pueden ver en la gráfica 25. Su valor medio fue de  $18,59 \pm 9,84$  pg/ML.

Si consideramos que puede haber existido ovulación en los casos con progesteronas de más de 10 pg/ML, observamos que en el 13 % (9 pacientes) de los casos no se consiguieron ovulaciones (Gráfica 26), mientras que el 87% de las pacientes (60 pacientes) sí ovularon.



**Gráfica 25.** Progesterona en fase mesolútea.





**Gráfica 26.** Distribución de las ovulaciones.

## II. RESULTADOS ANALÍTICOS.

### 1. MORFOLOGÍA DEL CUERPO LÚTEO

#### 1.1 Morfología del cuerpo lúteo y variables antropométricas:

##### 1.1.1 Morfología del cuerpo lúteo y edad:

Al comparar la morfología del cuerpo lúteo y la edad de las pacientes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos morfológicos de cuerpo lúteo y la edad de las pacientes según grupos de edad. Es decir, el tipo morfológico del cuerpo lúteo no parece venir determinado por la edad de la paciente.

MORFOLOGIA CL SEGÚN GRUPOS DE EDAD							
	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)
					Mínimo	Máxim	
<31 años	15	3,1333	1,18720	,30600	2,4759	3,7908	0.275
31-33 años	14	3,2143	1,05090	,28000	2,6075	3,8211	
33-36 años	25	3,2400	1,09080	,21800	2,7897	3,6903	
>36 años	12	2,5000	1,16770	,33700	1,7580	3,2420	

**Tabla 16:** Morfología del cuerpo lúteo según grupos de edad (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

##### 1.1.2 Morfología del cuerpo lúteo e IMC:

MORFOLOGIA CL SEGÚN IMC							
IMC	N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de Confianza del 95%		P (Anova)
					Mínimo	Máximo	
<20	21	3,3330	1,06450	,23231	2,8487	3,8179	0,454
20-25	25	2,9600	1,20690	,24138	2,4618	3,4582	
>25	20	2,9500	1,09900	,24575	2,4356	3,4644	

**Tabla 17:** Morfología del cuerpo lúteo según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Al estudiar si el grupo de IMC influye en el tipo morfológico de cuerpo lúteo, observamos que este parámetro tampoco parece afectar en los resultados.

### 1.1.3 Morfología del cuerpo lúteo y otros parámetros antropométricos:

En nuestra muestra, ni el peso ni la talla de las pacientes parece influir en el tipo morfológico de cuerpo lúteo, ya que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Parece que las características antropométricas de la mujer no afectan al tipo morfológico de cuerpo lúteo. Estos datos pueden observarse en la tabla 17.

MORFOLOGÍA CL Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS MUJER									
		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (Tendencia Lineal)
						Mínimo	Máximo		
EDAD EN AÑOS	ECOPOSITIVO	13	33,92	3,252	,902	31,96	35,89	0.513	0.354
	ECOMIXTO	22	33,86	3,314	,706	32,39	35,33		
	ECONEGATIVO	31	32,94	3,356	,603	31,70	34,17		
PESO EN KG	ECOPOSITIVO	13	61,00	7,692	2,133	56,35	65,65	0.322	0.223
	ECOMIXTO	22	60,77	7,952	1,695	57,25	64,30		
	ECONEGATIVO	31	57,84	8,295	1,490	54,80	60,88		
TALLA EN CM	ECOPOSITIVO	13	164,77	5,747	1,594	161,30	168,24	0.454	0.984
	ECOMIXTO	22	162,73	6,166	1,315	159,99	165,46		
	ECONEGATIVO	31	164,61	5,684	1,021	162,53	166,70		
INDICE MASA CORPORAL	ECOPOSITIVO	13	22,1117	3,95841	1,09787	19,7197	24,5038	0.220	0.498
	ECOMIXTO	22	23,4477	3,94082	,84019	21,7005	25,1950		
	ECONEGATIVO	31	21,1974	5,19313	,93271	19,2925	23,1023		

**Tabla 17:** Morfología del cuerpo lúteo según peso, talla e índice de masa corporal (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 1.2 Morfología del cuerpo lúteo y diagnóstico de esterilidad:

Estudiando la causa de esterilidad de cada paciente y valorando la relación de la misma con el tipo de cuerpo lúteo posterior, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos morfológicos de cuerpo lúteo. La causa de la esterilidad de la mujer no parece influir en el tipo de cuerpo lúteo que encontramos a posteriori en nuestro estudio.

### MORFOLOGIA CL Y CAUSA DE ESTERILIDAD

		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (tenden- cia lineal)
						Mínimo	Máximo		
F. TUBARICO UNILATERAL	ECOPOSITIVO	13	,15	,376	,104	-,07	,38	0.970	0.942
	ECOMIXTO	22	,14	,351	,075	-,02	,29		
	ECONEGATIVO	31	,16	,374	,067	,02	,30		
F. ENDOMETRIOSIS HI	ECOPOSITIVO	13	,00	,000	,000	,00	,00	0.406	0.338
	ECOMIXTO	22	,14	,351	,075	-,02	,29		
	ECONEGATIVO	31	,10	,301	,054	-,01	,21		
F. OVULATORIO	ECOPOSITIVO	13	,31	,480	,133	,02	,60	0.504	0.306
	ECOMIXTO	22	,50	,512	,109	,27	,73		
	ECONEGATIVO	31	,48	,508	,091	,30	,67		
F. ENDOCRINO (HPRL, HoT, HIPERPLASIA SUPRARRENAL.)	ECOPOSITIVO	13	,23	,439	,122	-,03	,50	0.148	0.091
	ECOMIXTO	22	,05	,213	,045	-,05	,14		
	ECONEGATIVO	31	,06	,250	,045	-,03	,16		
F. MASCULINO	ECOPOSITIVO	13	,38	,506	,140	,08	,69	0.571	0.292
	ECOMIXTO	22	,27	,456	,097	,07	,47		
	ECONEGATIVO	31	,23	,425	,076	,07	,38		
EOD	ECOPOSITIVO	13	,31	,480	,133	,02	,60	0.947	0.743
	ECOMIXTO	22	,27	,456	,097	,07	,47		
	ECONEGATIVO	31	,26	,445	,080	,09	,42		
DIAGNÓSTICOS COMBINADOS	ECOPOSITIVO	5	3,20	1,304	,583	1,58	4,82	0.509	0.253
	ECOMIXTO	5	2,60	1,517	,678	,72	4,48		
	ECONEGATIVO	8	2,25	1,389	,491	1,09	3,41		

**Tabla 18:** Morfología del cuerpo lúteo según el diagnóstico de esterilidad (test Anova).  
Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 1.3 Morfología del cuerpo lúteo y hormonas:

#### 1.3.1 Morfología del cuerpo lúteo y hormonas basales:

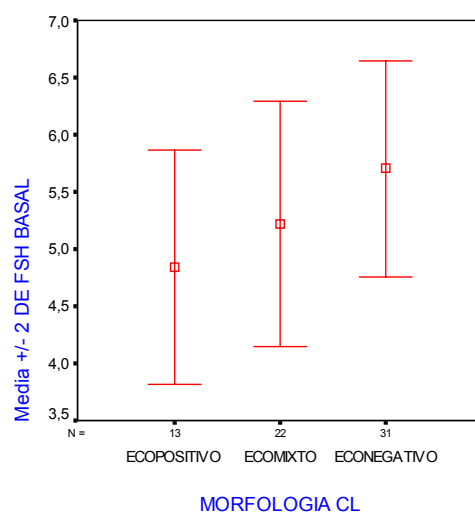
Al realizar el test de ANOVA para estudiar la influencia de las hormonas basales en los distintos tipos morfológicos de cuerpo lúteo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La situación de las hormonas en estado basal no parece determinar el tipo posterior de cuerpo lúteo. En la tabla 19 podemos observar que la significación del test no es nunca inferior a 0.05.

No obstante, como podemos observar en los gráficos 27 y 28, la FSH basal y el estradiol basal tienen una cierta tendencia lineal ascendente según el tipo de cuerpo lúteo que aparezca, aunque este resultado no tenga la significación estadística adecuada.

## MORFOLOGIA CL Y HORMONAS BASALES

		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
FSH BASAL	ECOPOSITIVO	13	4,8431	1,85262	,51382	3,7235	5,9626	0.541	0.288
	ECOMIXTO	22	5,2173	2,51080	,53530	4,1040	6,3305		
	ECONEGATIVO	31	5,7023	2,64020	,47419	4,7338	6,6707		
LHBASAL	ECOPOSITIVO	13	6,8785	3,70258	1,02691	4,6410	9,1159	0.498	0.744
	ECOMIXTO	22	5,7291	3,26723	,69658	4,2805	7,1777		
	ECONEGATIVO	31	7,3139	5,99025	1,07588	5,1166	9,5111		
E2 BASAL	ECOPOSITIVO	13	74,6923	63,29348	17,55445	36,4444	112,9402	0.757	0.483
	ECOMIXTO	22	80,1864	60,88492	12,98071	53,1915	107,1812		
	ECONEGATIVO	31	88,9903	63,22490	11,35553	65,7992	112,1814		

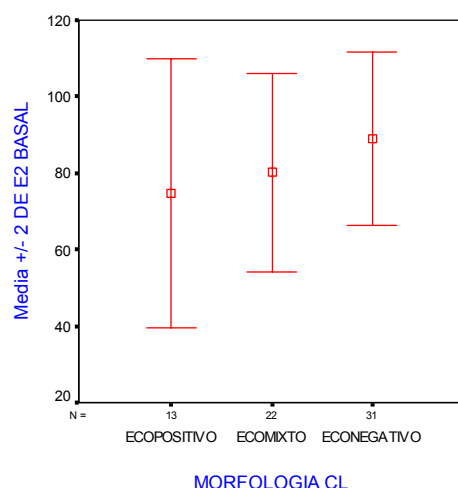
**Tabla 19:** Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas basales (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfico 27:** Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente de la FSH basal  $\pm 2$  desviaciones estándar.

### 1.3.2 Morfología del cuerpo lúteo y hormonas el día de la administración de hCG:

Realizamos el mismo test para valorar ahora si el nivel hormonal medio el día de la administración de la hCG influye o no en el tipo morfológico encontrado siete días después. El test no pareció demostrar que haya ninguna relación. Los resultados pueden observarse en la tabla 20.



**Gráfico 28:** Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente del estradiol basal +/- 2 desviaciones estándar.

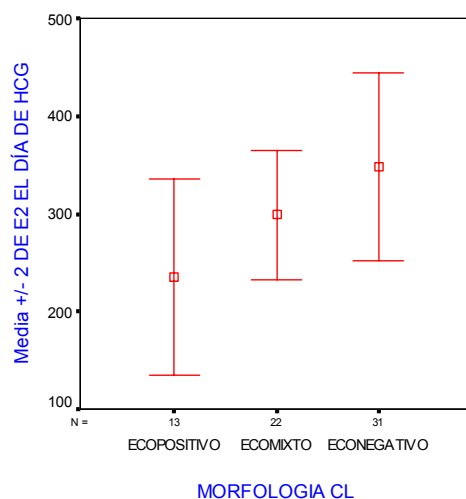
### 1.3.2 Morfología del cuerpo lúteo y hormonas el día de la administración de hCG:

Realizamos el mismo test para valorar ahora si el nivel hormonal medio el día de la administración de la hCG influye o no en el tipo morfológico encontrado siete días después. El test no pareció demostrar que haya ninguna relación. Los resultados pueden observarse en la tabla 20.

MORFOLOGIA CL Y HORMONAS DIA HCG									
		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (Tenden- cia lineal)
						Mínimo	Máximo		
FSH EL DIA DE HCG	ECOPOSITIVO	13	5,8715	1,83716	,50954	4,7614	6,9817	0.652	0.661
	ECOMIXTO	22	8,1159	6,74030	1,43704	5,1274	11,1044		
	ECONEGATIVO	31	6,9855	8,41329	1,51107	3,8995	10,0715		
LH EL DÍA DE HCG	ECOPOSITIVO	13	15,2431	15,20190	4,21625	6,0567	24,4295	0.744	0.522
	ECOMIXTO	22	14,9291	10,51444	2,24169	10,2672	19,5909		
	ECONEGATIVO	31	12,7745	11,52541	2,07003	8,5470	17,0021		
E2 EL DÍA DE HCG	ECOPOSITIVO	13	235,00	180,24428	49,99077	126,08	343,921	0.292	0.121
	ECOMIXTO	22	298,64	153,71047	32,77118	230,48	366,788		
	ECONEGATIVO	31	348,06	267,61464	48,06501	249,90	446,226		
PG EL DIA DE HCG	ECOPOSITIVO	13	4,0992	5,83268	1,61769	,5746	7,6239	0.494	0.371
	ECOMIXTO	22	2,3550	3,81434	,81322	,6638	4,0462		
	ECONEGATIVO	30	2,7900	3,71227	,67776	1,4038	4,1762		

**Tabla 20.** Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas basales (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Como podemos ver en el siguiente gráfico, a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos, al igual que los resultados obtenidos con la determinación de hormonales basales, hay una cierta tendencia lineal ascendente según la media de estradiol el día de la administración de hCG en los distintos tipos de cuerpo lúteo, siendo la media más alta en la morfología de cuerpo lúteo econegativo (Gráfico 29).



**Gráfico 29:** Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal ascendente del estradiol basal +/- 2 desviaciones estándar.

### 1.3.3 Morfología del cuerpo lúteo y hormonas el día +7 de la administración de hCG (mesolúteas):

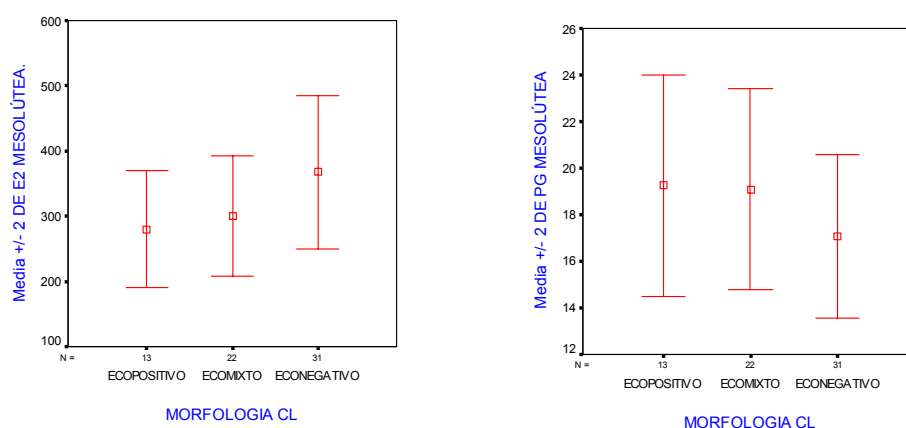
Estudiando la aparición de diferentes morfologías de cuerpos lúteos según el nivel hormonal en fase mesolútea, empleamos el test Anova para ver la relación entre ambos. El resultado no evidencia ninguna influencia de la progesterona o el estradiol mesolúteos en la aparición de una u otra morfología de cuerpo lúteo.

## MORFOLOGIA CL Y HORMONAS MESOLÚTEAS

		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
<b>E2 MESOLÚTEA.</b>	ECOPOSITIVO	13	280,0	161,31801	44,74157	82,5165	377,4835	0.514	0.311
	ECOMIXTO	22	300,4	217,78685	46,43231	103,8478	396,9704		
	ECONEGATIVO	31	368,1	327,54036	58,82799	147,9540	488,2395		
<b>PG MESOLÚTEA</b>	ECOPOSITIVO	13	19,25	8,57123	2,37723	14,0666	24,4257	0.682	0.480
	ECOMIXTO	22	19,09	10,14377	2,16266	14,5934	23,5884		
	ECONEGATIVO	31	17,05	9,76697	1,75420	13,4723	20,6374		

**Tabla 21.** Morfología del cuerpo lúteo según las hormonas mesolúteas (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Al igual que en casos anteriores, en el gráfico 30 observamos que parece existir una cierta tendencia lineal ascendente en el caso del estradiol y descendente en el de la progesterona. Estos resultados podrían llegar al nivel de significación estadística si aumentásemos el tamaño muestral, pero en este caso, los intervalos de confianza se solapan, siendo el resultado no significativo.



**Gráfico 30.** Morfología del cuerpo lúteo y la tendencia lineal del estradiol y de la progesterona mesolúteas  $\pm 2$  desviaciones estándar.

### 1.4 Morfología del cuerpo lúteo y gestación:

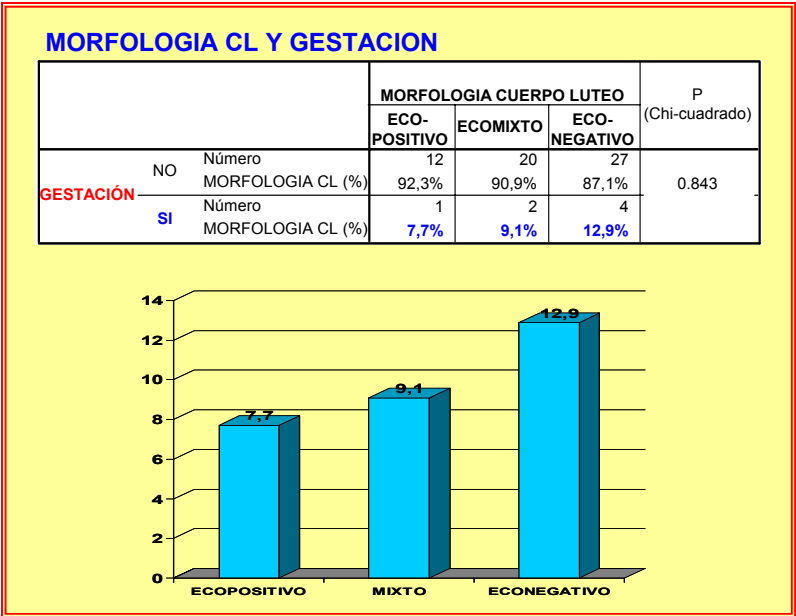
Estudiamos la influencia que tenían las distintas morfologías de cuerpos lúteos sobre la tasa de gestación, observando los siguientes porcentajes. Vuelve a observarse una cierta tendencia lineal ascendente, aunque, como



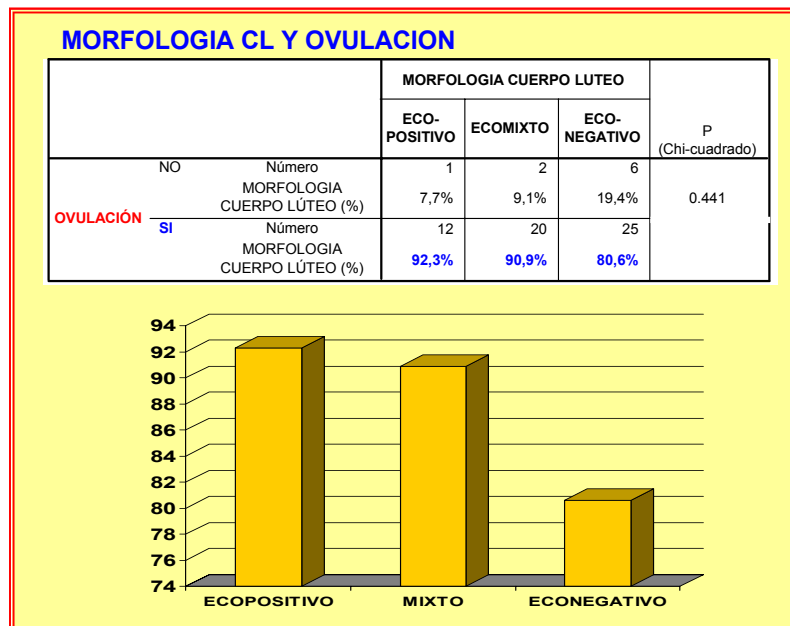
podemos observar, no es estadísticamente significativa. Los resultados se muestran en la tabla 22.

1.5 Morfología del cuerpo lúteo y ovulación:

También observamos la influencia de la ovulación en el tipo morfológico de cuerpo lúteo que observaremos siete días después. Los resultados no evidencian ninguna relación significativa, como podemos observar en la tabla 23.



**Tabla 22.** Morfología del cuerpo lúteo según el porcentaje de gestación (Chi-cuadrado).



**Tabla 23.** Morfología del cuerpo lúteo según el porcentaje de ovulación (Chi-cuadrado).

#### 1.6 Morfología del cuerpo lúteo y parámetros ecográficos 3D:

Estudiamos las características tridimensionales de los diferentes tipos morfológicos de cuerpos lúteos para intentar encontrar un patrón vascular de cada cuerpo lúteo. Valoramos el volumen del cuerpo lúteo, así como los parámetros vasculares del programa “VOCAL”, como el “mean grey” o los índices vasculares (índice de vascularización, de flujo y de vascularización-flujo). En la tabla 24 podemos observar diferencias evidentes entre las medias de los distintos parámetros, obtenidas mediante la realización del test de Anova, que se confirman a posteriori como estadísticamente significativas en el test de Tukey.

		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%	
						Mínimo	Máximo
<b>ECO CL VOL</b>	ECOPOSITIVO	13	9,31154	6,119752	1,697314	5,61341	13,00967
	ECOMIXTO	22	15,20491	10,612516	2,262596	10,49958	19,91024
	ECONEGATIVO	31	21,19552	20,399832	3,663918	13,71280	28,67823
<b>ECO MG CL</b>	ECOPOSITIVO	13	32,27654	8,158848	2,262857	27,34620	37,20688
	ECOMIXTO	22	33,20818	7,296052	1,555523	29,97329	36,44307
	ECONEGATIVO	31	22,85729	5,578672	1,001959	20,81102	24,90356
<b>ECO CL IV</b>	ECOPOSITIVO	13	13,62738	9,707473	2,692369	7,76122	19,49355
	ECOMIXTO	22	9,31900	7,090009	1,511594	6,17547	12,46253
	ECONEGATIVO	31	3,34477	3,834983	,688780	1,93809	4,75146
<b>ECO CL IF</b>	ECOPOSITIVO	13	41,73669	7,492201	2,077963	37,20920	46,26418
	ECOMIXTO	22	41,16509	9,324626	1,988017	37,03078	45,29940
	ECONEGATIVO	31	36,35255	11,872066	2,132286	31,99784	40,70726
<b>ECO CL IFV</b>	ECOPOSITIVO	13	5,37469	4,777495	1,325039	2,48768	8,26170
	ECOMIXTO	22	4,21995	3,680520	,784689	2,58810	5,85181
	ECONEGATIVO	31	1,40645	1,647625	,295922	,80210	2,01081

**Tabla 24:** Valores descriptivos de las medias de los parámetros tridimensionales del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test Anova. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 1.6.1 Morfología del cuerpo lúteo y volumen del cuerpo lúteo.

En la tabla 25 se resumen los resultados obtenidos del test ANOVA. Debemos destacar que hay diferencias demostradas entre el tipo morfológicos econegativo y los tipos ecomixto y ecopositivo, observando que la media muestral del tipo morfológico econegativo es mayor que la de los otros dos, estando en el límite de la significación estadística. Los cuerpos lúteos econegativos parecen tener más volumen que el resto.

#### VOLUMEN CL

(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de Confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
<b>ECOPOSITIVO</b>	ECOMIXTO	-5,89337	5,451479	,529	-18,97870	7,19195
	<b>ECONEGATIVO</b>	<b>-11,88398</b>	5,149169	<b>,062</b>	-24,24366	,47570
ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	5,89337	5,451479	,529	-7,19195	18,97870
	<b>ECONEGATIVO</b>	-5,99061	4,344193	,358	-16,41808	4,43687
ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	<b>11,88398</b>	5,149169	<b>,062</b>	-,47570	24,24366
	ECOMIXTO	5,99061	4,344193	,358	-4,43687	16,41808

**Tabla 25:** Volumen del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 1.6.2 Morfología del cuerpo lúteo y “mean grey” del cuerpo lúteo.

Resultados similares encontramos al estudiar el parámetro tridimensional del programa VOCAL, “mean grey”. Los valores obtenidos son mayores en los cuerpos lúteos con morfologías ecopositivas que en aquellos econegativos. Es decir, la cantidad de masa o células parece ser mayor en los cuerpos lúteos más sólidos. La significación estadística se comprueba en la tabla 26.

MG CL						
(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de Confianza del 95%	
ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	-,93164	2,353034	,917	Mínimo	Máximo
	ECONEGATIVO	<b>9,41925*</b>	2,222547	<b>,000</b>	-6,57969	4,71640
ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	,93164	2,353034	,917	-4,71640	6,57969
	ECONEGATIVO	<b>10,35089*</b>	1,875094	<b>,000</b>	5,85006	14,85173
ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	<b>-9,41925*</b>	2,222547	<b>,000</b>	-14,75409	-4,08441
	ECOMIXTO	<b>-10,35089*</b>	1,875094	<b>,000</b>	-14,85173	-5,85006

**Tabla 26:** “Mean grey” del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 1.6.3 Morfología del cuerpo lúteo e índices vasculares 3D (IV, IF e IVF).

Al comparar los índices vasculares 3D entre los distintos tipos morfológicos de cuerpos lúteos, descubrimos diferencias significativas entre los tres tipos.

El tipo morfológico ecopositivo tiene índices de vascularización mayores que el mixto, y éste que el econegativo, diferencias que observamos significativas. No obstante, no encontramos diferencias en el índice de flujo. Podríamos decir que los cuerpos lúteos ecopositivos parecen tener más vasos que las formas mixtas, y estos más que los cuerpos lúteos econegativos. Esta tendencia lineal ascendente también es significativa, y se observa en la gráfica 31.

### INDICE VASCULARIZACION CL

(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de Confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	4,30838	2,259258	,145	-1,11457	9,73134
	ECONEGATIVO	10,28261*	2,133972	,000	5,16038	15,40484
ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	-4,30838	2,259258	,145	-9,73134	1,11457
	ECONEGATIVO	5,97423*	1,800365	,004	1,65276	10,29569
ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	-10,28261*	2,133972	,000	-15,40484	-5,16038
	ECOMIXTO	-5,97423*	1,800365	,004	-10,29569	-1,65276

**Tabla 27:** Índice de vascularización del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

No obstante, no encontramos diferencias en el índice de flujo. Todos los tipos morfológicos de cuerpos lúteos parecen tener medias semejantes.

### INDICE FLUJO CL

(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de Confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	,57160	3,615101	,986	-8,10582	9,24902
	ECONEGATIVO	5,38414	3,414627	,263	-2,81207	13,58036
ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	-,57160	3,615101	,986	-9,24902	8,10582
	ECONEGATIVO	4,81254	2,880814	,224	-2,10235	11,72743
ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	-5,38414	3,414627	,263	-13,58036	2,81207
	ECOMIXTO	-4,81254	2,880814	,224	-11,72743	2,10235

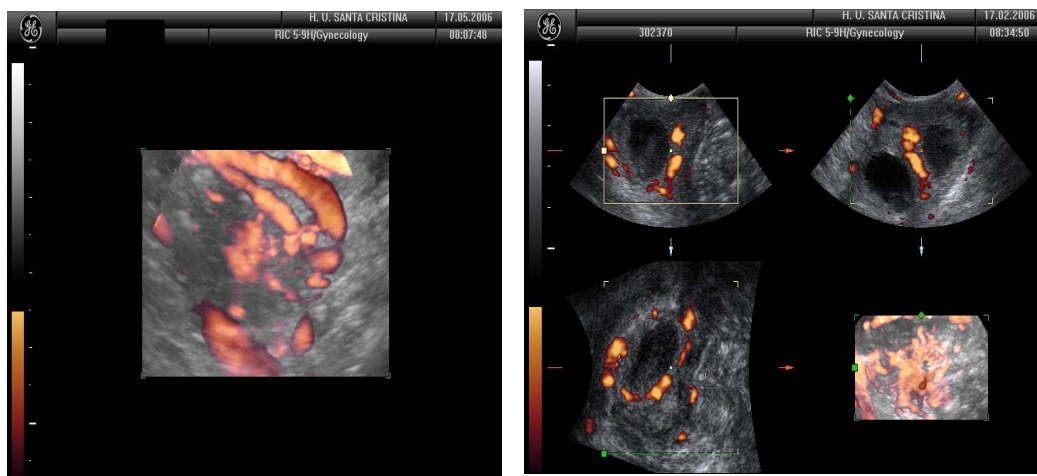
**Tabla 28:** Índice de flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### ÍNDICE VASCULARIZACIÓN FLUJO

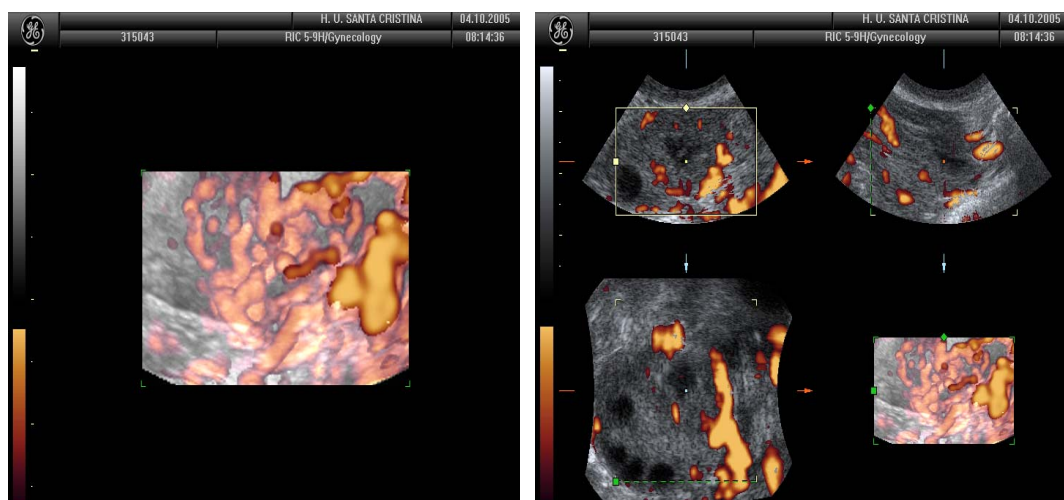
(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de Confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	1,15474	1,114819	,557	-1,52119	3,83067
	ECONEGATIVO	3,96824*	1,052997	,001	1,44071	6,49578
ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	-1,15474	1,114819	,557	-3,83067	1,52119
	ECONEGATIVO	2,81350*	,888380	,007	,68110	4,94591
ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	-3,96824*	1,052997	,001	-6,49578	-1,44071
	ECOMIXTO	-2,81350*	,888380	,007	-4,94591	-,68110

**Tabla 29:** Índice de vascularización flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

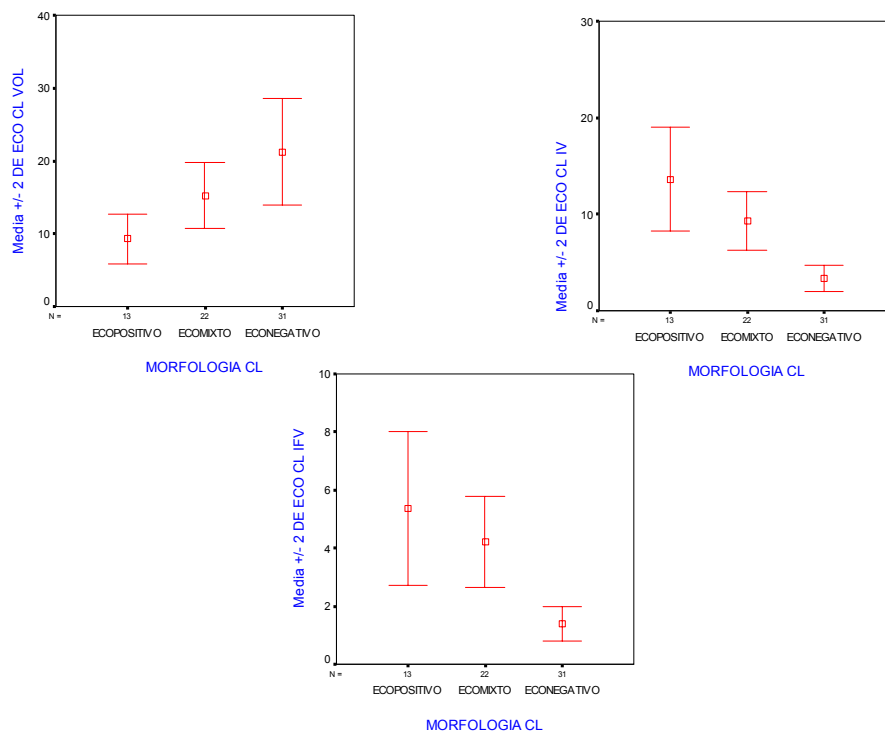
El índice de vascularización flujo también parece diferir entre los cuerpos lúteos de morfología ecopositiva y econegativa y entre los ecomixtos y econegativos. No obstante, las diferencias no llegan a la significación estadística al comparar las formas ecopositivas y ecomixta. Parece demostrarse que los cuerpos lúteos más sólidos (ecopositivos y ecomixtos), tienen una vascularización global mayor que los más líquidos (econegativos) (Figuras 39 y 40). En la gráfica 31 observamos la tendencia lineal ascendente, que es significativa entre las formas ecopositivas y econegativas, y entre las mixtas y econegativas, pero no entre las formas ecopositivas y mixtas.



**Figura 39:** Vascularización de un cuerpo lúteo econegativo. VOCAL.



**Figura 40:** Vascularización de un cuerpo lúteo ecopositivo. VOCAL.



**Gráfica 31:** “Mean grey” e índices de vascularización y de vascularización flujo del cuerpo lúteo según los distintos tipos morfológicos. Tendencia lineal.

## 1.7 Morfología del cuerpo lúteo y endometrio en fase mesolútea:

### 1.7.1 Morfología del cuerpo lúteo y flujo endometrial 2D

Estudiamos la relación existente entre la morfología del cuerpo lúteo y la valoración del flujo endometrial 2D en fase mesolútea. No encontramos ninguna diferencia en el flujo endometrial y el tipo de cuerpo lúteo, aunque hay una cierta tendencia lineal descendente, que no es significativa.

### FLUJO ENDOMETRIAL 2D

	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (Tendencia lineal)
					Mínimo	Máximo		
ECOPOSITIVO	13	1,31	1,109	,308	,64	1,98	0.686	0.388
ECOMIXTO	22	1,14	,990	,211	,70	1,58		
ECONEGATIVO	31	1,03	,875	,157	,71	1,35		

**Tabla 30:** Morfología del cuerpo lúteo según el flujo endometrial 2D (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 1.7.2 Morfología del cuerpo lúteo y parámetros ecográficos endometriales 3D

Estudiamos los parámetros ecográficos tridimensionales del endometrio en fase mesolútea. No encontramos diferencias entre los diferentes tipos morfológicos de cuerpos lúteos y el volumen endometrial el día +7 de la administración de hCG. No obstante, los índices vasculares tridimensionales IV e IVF endometriales, sí parecen diferir entre los diferentes cuerpos lúteos.

### MORFOLOGIA CL Y PARÁMETROS ENDOMETRIALES 3D

		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (Anova)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
VOLUMEN ENDOMETRIAL	ECOPOSITIVO	13	5,3216	2,442376	,677393	3,84570	6,79753	,748	,985
	ECOMIXTO	22	4,7958	2,699197	,575471	3,59906	5,99258		
	ECONEGATIVO	31	5,3066	2,558560	,459531	4,36809	6,24507		
IVE	ECOPOSITIVO	13	5,8167	12,836895	3,560314	-1,9406	13,5740	,035	,030
	ECOMIXTO	22	,57382	,532367	,113501	,33778	,80986		
	ECONEGATIVO	31	1,3495	2,736127	,491423	,34593	2,35317		
IFE	ECOPOSITIVO	13	25,122	5,477661	1,519230	21,812	28,4323	,571	,842
	ECOMIXTO	22	22,514	3,265123	,696127	21,066	23,9613		
	ECONEGATIVO	31	24,466	10,656109	1,913894	20,558	28,3751		
IVFE	ECOPOSITIVO	13	1,9253	4,348407	1,206031	-,70241	4,55302	,040	,035
	ECOMIXTO	22	,17777	,175347	,037384	,10003	,25552		
	ECONEGATIVO	31	,45026	,926647	,166431	,11036	,79015		

**Tabla 31:** Morfología del cuerpo lúteo según el parámetros endometriales 3D (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

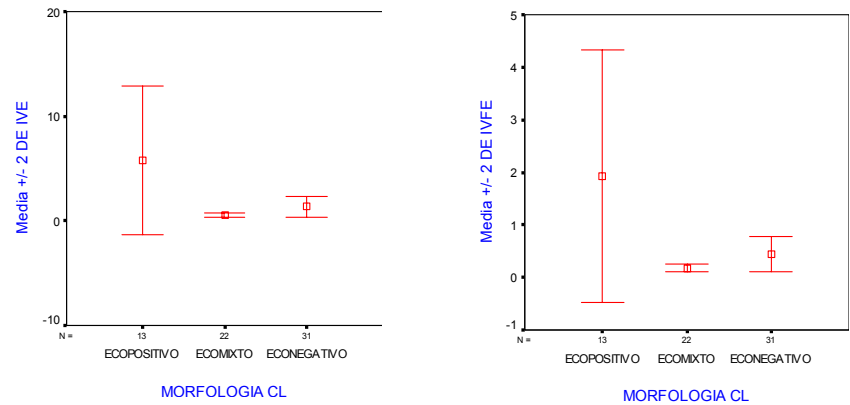


Realizando el test de Tukey, observamos que las diferencias se encuentran entre las morfologías ecopositiva y ecomixta, con una significación estadística  $<0,05$ . Entre las morfologías ecopositiva y econegativa, las diferencias se encuentran cercanas a la significación estadística. Probablemente con una muestra mayor, estas diferencias podrían extrapolarse a la población general.

Podemos concluir que el índice de vascularización y de vascularización flujo endometriales parecen ser mayores en los cuerpos lúteos ecopositivos que en los ecomixtos, y probablemente, que en los econegativos. Esta tendencia lineal se observa en la gráfica 32.

	(I) MORFOLOGIA CL	(J) MORFOLOGIA CL	Diferencia de las medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
						Mínimo	Máximo
IVE	ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	5,24287*	2,070989	,036	,27183	10,21392
		ECONEGATIVO	4,46714	1,956143	,065	-,22824	9,16252
	ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	-5,24287*	2,070989	,036	-10,214	-,27183
		ECONEGATIVO	-,77573	1,650336	,886	-4,7371	3,18561
IVFE	ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	-4,46714	1,956143	,065	-9,1625	,22824
		ECOMIXTO	,77573	1,650336	,886	-3,1856	4,73707
	ECOPOSITIVO	ECOMIXTO	1,74753*	,701466	,040	,06379	3,43128
		ECONEGATIVO	1,47505	,662566	,074	-,11533	3,06542
	ECOMIXTO	ECOPOSITIVO	-1,74753*	,701466	,040	-3,4313	-,06379
		ECONEGATIVO	-,27249	,558987	,878	-1,6142	1,06926
	ECONEGATIVO	ECOPOSITIVO	-1,47505	,662566	,074	-3,0654	,11533
		ECOMIXTO	,27249	,558987	,878	-1,0693	1,61424

**Tabla 32:** Índice de vascularización y de vascularización flujo endometriales según los distintos tipos morfológicos. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfica 32:** Índices de vascularización y de vascularización flujo endometriales según los distintos tipos morfológicos. Tendencia lineal.

## 2. VASCULARIZACIÓN 3D DEL CUERPO LÚTEO

### 2.1 Vascularización 3D del CL y variables antropométricas:

#### 2.1.1 Vascularización 3D del CL y edad:

Estudiamos las variables de la vascularización del cuerpo lúteo en función de la edad, distribuida en cuartiles, y observamos que el volumen del cuerpo lúteo difiere según el tipo morfológico de cuerpo lúteo y que hay una tendencia lineal descendente significativa entre ellos. Respecto al parámetro “mean grey”, parece ocurrir igual, aunque la significación estadística sólo llega al límite.

VASCULARIZACIÓN CL Y EDAD CUARTILES									
		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia Lineal)
						Mínimo	Máximo		
VOLUMEN CL	<31 años	15	27,486	23,680	6,114	14,372	40,599		
	31-33 años	14	21,669	17,214	4,601	11,730	31,608		
	33-36 años	25	10,032	6,899	1,380	7,185	12,880	,002	,002
	>36 años	12	12,179	5,971	1,724	8,386	15,973		
MG CL	<31 años	15	24,537	6,363	1,643	21,013	28,060		
	31-33 años	14	28,051	8,114	2,169	23,366	32,735		
	33-36 años	25	28,053	8,745	1,749	24,443	31,663	,068	,011
	>36 años	12	33,056	8,311	2,399	27,775	38,336		
IV CL	<31 años	15	5,791	5,662	1,462	2,656	8,926		
	31-33 años	14	6,126	7,336	1,961	1,891	10,362		
	33-36 años	25	7,951	8,798	1,760	4,319	11,583	,549	,161
	>36 años	12	9,538	7,338	2,118	4,876	14,200		
IF CL	<31 años	15	42,165	9,399	2,427	36,960	47,370		
	31-33 años	14	35,426	15,141	4,047	26,684	44,169		
	33-36 años	25	37,740	9,080	1,816	33,992	41,487	,234	,898
	>36 años	12	41,934	6,592	1,903	37,746	46,122		
IFV CL	<31 años	15	2,663	2,625	,678	1,209	4,116		
	31-33 años	14	2,924	3,734	,998	,769	5,080		
	33-36 años	25	2,982	3,809	,762	1,410	4,554	,689	,276
	>36 años	12	4,239	4,029	1,163	1,680	6,799		

**Tabla 33:** Vascularización del cuerpo lúteo en función de la edad en cuartiles (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Realizando el test de Tukey, observamos que las diferencias del volumen del cuerpo lúteo se encontraban entre los grupos de edad de las pacientes <31 años y las mayores de 33 años (grupos de 33-36 años y de >36 años). Parece ser que las mujeres más jóvenes, <31 años, tienen un volumen de cuerpo lúteo mayor que las mayores.

### VOLUMEN CL Y EDAD

(I) EDADQT (J) EDADQT	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Mínimo	Máximo
<31 años 31-33 años 33-36 años >36 años	5,81651	5,429866	,708	-8,51890	20,15191
	17,45355*	4,772151	,003	4,85458	30,05252
	15,30653*	5,659074	,043	,36599	30,24707
31-33 años <31 años 33-36 años >36 años	-5,81651	5,429866	,708	-20,15191	8,51890
	11,63704	4,877509	,090	-1,24009	24,51416
	9,49002	5,748199	,358	-5,68581	24,66586
33-36 años <31 años 31-33 años >36 años	-17,45355*	4,772151	,003	-30,05252	-4,85458
	-11,63704	4,877509	,090	-24,51416	1,24009
	-2,14701	5,131449	,975	-15,69457	11,40054
>36 años <31 años 31-33 años 33-36 años	-15,30653*	5,659074	,043	-30,24707	-,36599
	-9,49002	5,748199	,358	-24,66586	5,68581
	2,14701	5,131449	,975	-11,40054	15,69457

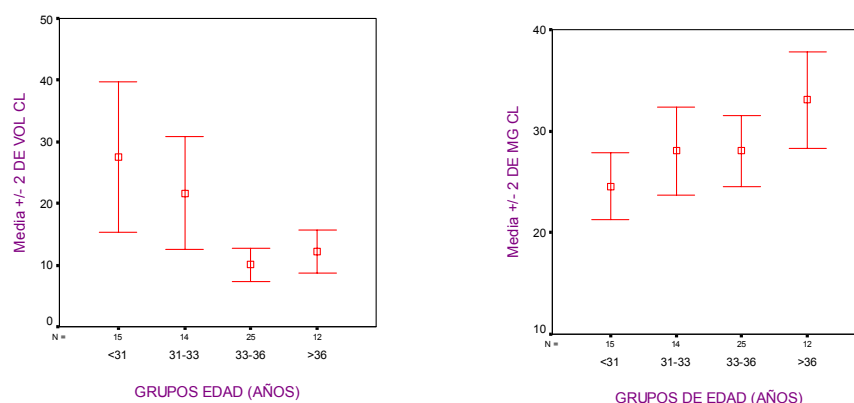
**Tabla 34:** Volumen del cuerpo lúteo según los distintos grupos de edad. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Respecto al parámetro vascular “mean grey” del cuerpo lúteo, las diferencias se encuentran entre las pacientes más jóvenes y las más añosas, es decir, entre los grupos de <31 años y >36 años. En este caso, las pacientes más mayores tienen un índice “mean grey” mayor que las jóvenes; sus cuerpos lúteos tienen mayor número de células. Podemos observar los resultados en las tablas 34 y 35.

### “MEAN GREY” Y EDAD

(I) EDADQT (J) EDADQT	Diferencia de las medias (I-J)	Error Estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Mínimo	Máximo
<31 años 31-33 años 33-36 años >36 años	-3,51370	2,991556	,645	-11,41172	4,38431
	-3,51597	2,629191	,543	-10,45731	3,42536
	-8,51888*	3,117837	,040	-16,75029	-,28747
31-33 años <31 años 33-36 años >36 años	3,51370	2,991556	,645	-4,38431	11,41172
	-,00227	2,687238	1,000	-7,09685	7,09232
	-5,00518	3,166940	,397	-13,36623	3,35587
33-36 años <31 años 31-33 años >36 años	3,51597	2,629191	,543	-3,42536	10,45731
	,00227	2,687238	1,000	-7,09232	7,09685
	-5,00291	2,827145	,298	-12,46686	2,46104
>36 años <31 años 31-33 años 33-36 años	8,51888*	3,117837	,040	,28747	16,75029
	5,00518	3,166940	,397	-3,35587	13,36623
	5,00291	2,827145	,298	-2,46104	12,46686

**Tabla 35:** “Mean grey” del cuerpo lúteo según los distintos grupos de edad. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfica 33.** Volumen del cuerpo lúteo y “mean grey” según los grupos de edad en cuartiles. Tendencia lineal.

En el gráfico 33 podemos observar esta tendencia lineal descendente en el volumen del cuerpo lúteo y ascendente en el “mean grey”, entre los parámetros arriba señalados.

## 2.1.2 Vascularización 3D del CL e IMC:

Analizamos los parámetros vasculares del cuerpo lúteo y no encontramos diferencias en función del IMC. Este parámetro no parece influir en la vascularización del cuerpo lúteo.

### VASCULARIZACION CL E IMC

	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de Confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
					Mínimo	Máximo		
VOLUMEN CL	IMC <20	21	14,133	13,565	2,960	7,959	,620	,346
	IMC 20-25	25	17,495	12,415	2,483	12,371		
	IMC >25	20	18,922	21,827	4,881	8,706		
MG CL	IMC <20	21	26,850	6,506	1,420	23,889	,660	,565
	IMC 20-25	25	29,102	8,833	1,767	25,455		
	IMC >25	20	28,367	9,528	2,130	23,908		
IV CL	IMC <20	21	6,378	7,187	1,568	3,106	,748	,648
	IMC 20-25	25	8,098	6,440	1,288	5,439		
	IMC >25	20	7,474	9,347	2,090	3,100		
IF CL	IMC <20	21	39,340	11,149	2,433	34,266	,665	,539
	IMC 20-25	25	40,122	7,139	1,428	37,175		
	IMC >25	20	37,297	13,268	2,967	31,087		
IVF CL	IMC <20	21	3,069	3,798	,829	1,341	,984	,992
	IMC 20-25	25	3,228	2,729	,546	2,101		
	IMC >25	20	3,058	4,328	,968	1,032		

**Tabla 36:** Vascularización del cuerpo lúteo en función de la edad en cuartiles (test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 2.1.3 Vascularización 3D del CL y otros parámetros antropométricos:

En nuestra muestra de pacientes, ni el peso, ni la talla influyen en los índices vasculares del cuerpo lúteo. El coeficiente de correlación de Pearson es muy cercano a cero. Por el contrario, hemos observado que la edad influye en los valores de MG del cuerpo lúteo y en su volumen. Del mismo modo, el IMC parece influir en el volumen del cuerpo lúteo. No obstante, como hemos visto en el apartado anterior, al clasificar las pacientes según grupos de IMC, no encontramos relación alguna. Probablemente aumentando el tamaño muestral obtuviésemos resultados más aclaradores. Los resultados pueden observarse en la tabla 37.

VASCULARIZACIÓN CL Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS					
		EDAD (AÑOS)	PESO (KG)	TALLA (CM)	IMC
VOLUMEN CL	Pearson Correlation	-,430**	,144	-,021	,280*
	Sig. (2-tailed)	,000	,250	,865	,023
MG CL	Pearson Correlation	,259*	,169	,001	,098
	Sig. (2-tailed)	,036	,175	,991	,434
IV CL	Pearson Correlation	,171	,053	,031	-,004
	Sig. (2-tailed)	,169	,673	,807	,972
IF CL	Pearson Correlation	-,009	,023	,112	-,072
	Sig. (2-tailed)	,943	,852	,370	,563
IVF CL	Pearson Correlation	,142	,029	,120	-,040
	Sig. (2-tailed)	,257	,818	,337	,751

\*. Correlacion es significativa a 0.05 (2-tailed).  
 \*\*. Correlacion es significativa a 0.01 (2-tailed).

**Tabla 37:** Vascularización del cuerpo lúteo y otras variables antropométricas. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 2.2 Vascularización 3D del CL y hormonas:

### 2.2.1 Vascularización 3D del CL y hormonas basales:

Como podemos observar en la tabla 38, las hormonas basales no determinan la vascularización posterior del cuerpo lúteo, excepto en el caso del estradiol basal, que sí parece influir en el volumen del cuerpo lúteo. Observamos una

correlación positiva entre los dos parámetros, con una significación estadística menor de 0,05. Parece ser que a medida que aumenta el estradiol basal, aumenta el volumen del cuerpo lúteo.

VASCULARIZACIÓN CL Y HORMONAS BASALES						
		VOLUMEN CL	MG CL	IV CL	IF CL	IVF CL
FSH BASAL	Pearson Correlation	-,212	,001	,047	,027	,049
	Sig. (2-tailed)	,087	,992	,708	,832	,695
LH BASAL	Pearson Correlation	-,073	,023	-,062	-,004	-,059
	Sig. (2-tailed)	,559	,852	,621	,972	,638
E2 BASAL	Pearson Correlation	,277*	-,014	-,144	-,213	-,122
	Sig. (2-tailed)	,025	,913	,248	,085	,329

Tabla 38: Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas basales. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 2.2.2 Vascularización 3D del CL y hormonas el día de la administración de hCG:

Las hormonas medidas el día de la administración del hCG parecen influir en la vascularización del cuerpo lúteo. Encontramos una correlación positiva entre la LH y el parámetro vascular MG del cuerpo lúteo. También observamos que la progesterona parece influir en los índices vasculares IV e IVF, ambos con una correlación positiva. Parece ser que con valores más altos de LH el día de la hCG, se obtienen cuerpos lúteos con un MG mayor, y que a más progesterona el día de la hCG, tenemos un índice de vascularización y de vascularización flujo mayor. Los resultados pueden verse en la tabla 39.

### VASCULARIZACIÓN CL Y HORMONAS DIA HCG

		FSH (DIA DE HCG)	LH (DIA DE HCG)	E2 (DIA DE HCG)	PG ( DIA DE HCG)
VOLUMEN CL	Pearson Correlation	-,002	,104	,096	-,176
	Sig. (2-tailed)	,987	,404	,441	,162
MG CL	Pearson Correlation	,044	<b>,268*</b>	-,095	,146
	Sig. (2-tailed)	,726	<b>,030</b>	,450	,246
IV CL	Pearson Correlation	-,101	-,034	-,126	<b>,253*</b>
	Sig. (2-tailed)	,418	,784	,315	<b>,042</b>
IF CL	Pearson Correlation	,038	,025	-,056	,016
	Sig. (2-tailed)	,761	,840	,656	,900
IVF CL	Pearson Correlation	-,082	-,035	-,112	<b>,260*</b>
	Sig. (2-tailed)	,515	,777	,373	<b>,036</b>

\*. Correlacion es significativa a 0.05 (2-tailed).

**Tabla 39:** Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas el día de la administración de hCG. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 2.2.3 Vascularización 3D del CL y hormonas mesolúteas:

Siete días después de la administración de hCG, en la fase mesolútea, las hormonas estudiadas no parecen influir en la vascularización del cuerpo lúteo. El coeficiente de correlación de Pearson, en todas las correlaciones, se acerca a cero. Observamos los resultados en la tabla 40.

### VASCULARIZACIÓN CL Y HORMONAS MESOLÚTEAS

		E2 MESOLÚTEA	PG MESOLÚTEA
VOLUMEN CL	Pearson Correlation	,115	-,051
	Sig. (2-tailed)	,357	,682
MG CL	Pearson Correlation	-,170	,086
	Sig. (2-tailed)	,172	,491
IV CL	Pearson Correlation	-,130	-,019
	Sig. (2-tailed)	,299	,880
IF CL	Pearson Correlation	-,092	,163
	Sig. (2-tailed)	,463	,190
IVF CL	Pearson Correlation	-,092	,010
	Sig. (2-tailed)	,464	,939

\*\*. Correlacion es significativa a 0.01 (2-tailed).

**Tabla 40:** Vascularización del cuerpo lúteo y hormonas mesolúteas. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 2.3 Vascularización 3D del CL y ovulación:

No encontramos influencia de la ovulación en la vascularización del cuerpo lúteo siete días después. Los resultados parecen mostrar que el volumen del cuerpo lúteo y el índice de flujo podrían estar influidos por la ovulación, aunque no llegamos a la significación estadística. Probablemente aumentando el tamaño de nuestra muestra podríamos inferir estos resultados en la población.

OVULACIÓN		N	Media	Desviación Estándar	P
VOLUMEN CL	NO	9	25,765	28,861	,072
	SI	57	15,452	12,812	
MG CL	NO	9	25,150	8,684	,246
	SI	57	28,639	8,243	
IV CL	NO	9	9,135	10,853	,454
	SI	57	7,082	7,004	
IF CL	NO	9	33,116	11,514	,069
	SI	57	39,949	10,108	
IVF CL	NO	9	3,602	4,711	,669
	SI	57	3,051	3,390	

**Tabla 41:** Vascularización del cuerpo lúteo y ovulación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 2.4 Vascularización 3D del CL y gestación:

Los parámetros vasculares del cuerpo lúteo no parecen diferir entre el grupo de pacientes que gestaron y el de las que no lo hicieron. Los resultados se exponen en la tabla 42.



GESTACIÓN		N	Media	Desviación Estándar	P
VOLUMEN CL	NO	59	16,95280	16,329088	,890
	SI	7	16,05771	14,217107	
MG CL	NO	59	28,03385	8,421577	,718
	SI	7	29,25057	7,959913	
IV CL	NO	59	7,36602	7,672301	,989
	SI	7	7,32386	7,169200	
IF CL	NO	59	38,99915	9,150878	,968
	SI	7	39,16971	19,530438	
IVF CL	NO	59	3,07864	3,549420	,757
	SI	7	3,52429	3,906871	

**Tabla 42:** Vascularización del cuerpo lúteo y gestación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 2.5 Vascularización del cuerpo lúteo y endometrio en fase mesolútea:

### 2.5.1 Vascularización del cuerpo lúteo y parámetros ecográficos endometriales 2D

Estudiamos la relación existente entre vascularización del cuerpo lúteo y la valoración del flujo endometrial 2D en fase mesolútea. Encontramos una correlación positiva entre el flujo endometrial 2D y los índices vasculares IV e IVF en el CL, con cocientes de correlación de Pearson que alcanzan la significación estadística. Parece ser que el aumento del flujo endometrial 2D se relaciona con el aumento de los índices vasculares IV e IVF del CL.

VASCULARIZACIÓN CL Y FLUJO ENDOMETRIAL 2D						
		VOLUMEN CL	MG CL	IV CL	IF CL	IVF CL
FLUJO ENDOMETRIAL 2D	Pearson Correlation	-,094	,181	,274*	,098	,243*
	Sig. (2-tailed)	,451	,146	,026	,431	,049

\*. Correlacion es significativa a 0.05 (2-tailed).  
 \*\*. Correlacion es significativa a 0.01 (2-tailed).

**Tabla 43:** Vascularización del cuerpo lúteo y flujo endometrial 2D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 2.5.2 Vascularización del cuerpo lúteo y parámetros ecográficos endometriales 3D

Estudiamos los parámetros ecográficos tridimensionales del endometrio en fase mesolútea. No encontramos relación entre la vascularización del cuerpo lúteo y el volumen endometrial el día +7 de la administración de hCG. No obstante, los índices vasculares tridimensionales (IV, IF e IVF endometriales) si parecen estar relacionados con los índices vasculares del cuerpo lúteo IV e IF.

En la tabla 44 observamos como existe una correlación positiva entre el índice de vascularización del cuerpo lúteo y los índices vasculares endometriales IV e IVF. A medida que aumentan los IV e IVF endometriales, aumenta el IV del cuerpo lúteo. También es positiva la correlación entre el índice de flujo del cuerpo lúteo y el índice de flujo endometrial. Los índices de flujo del cuerpo lúteo y endometrial aumentan paralelamente.

VASCULARIZACIÓN CL Y PARÁMETROS ENDOMETRIALES 3D						
		VOLUMEN CL	MG CL	IV CL	IF CL	IVF CL
VOLUMEN ENDOMETRIAL	Pearson Correlation	,169	-,117	-,149	-,034	-,134
	Sig. (2-tailed)	,174	,348	,232	,788	,283
IVE	Pearson Correlation	-,155	,142	<b>,323**</b>	-,094	,171
	Sig. (2-tailed)	,215	,256	,008	,451	,171
IFE	Pearson Correlation	-,153	,011	,080	<b>,283*</b>	,079
	Sig. (2-tailed)	,219	,927	,521	,021	,527
IVFE	Pearson Correlation	-,163	,132	<b>,322**</b>	-,108	,159
	Sig. (2-tailed)	,192	,292	,008	,390	,202

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).  
 \*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabla 44:** Vascularización del cuerpo lúteo y flujo endometrial 3D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 2.6 Vascularización del cuerpo lúteo. Índices de vascularidad

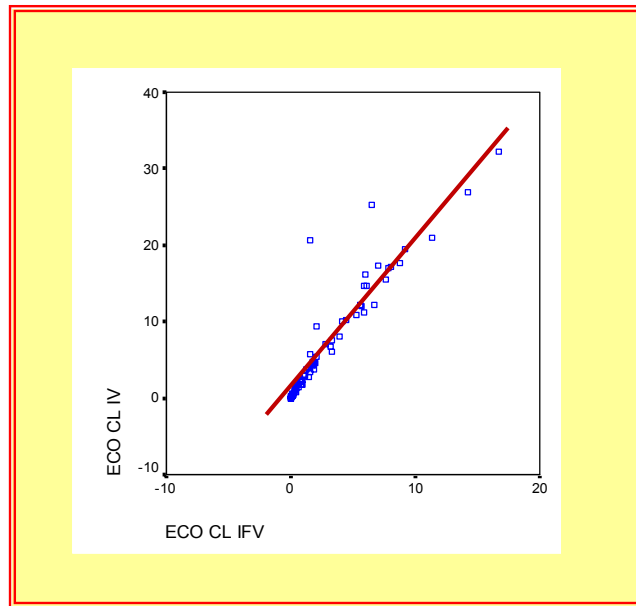
Estudiamos si los índices vasculares angiopower Doppler 3D ya descritos, tienen relación entre sí. Observamos que existe una correlación negativa entre el volumen del cuerpo lúteo y los índices vasculares APD 3D. A mayor volumen del cuerpo lúteo, menor vascularización.

No obstante, la correlación entre los índices vasculares entre sí (MG, IV, IF e IVF), es positiva. A medida que aumenta el MG, aumentan los IV e IVF, con una significación estadística importante ( $p < 0,01$ ). El resto de los índices vasculares (IV, IF e IVF), tienen una correlación positiva muy buena entre sí, con coeficientes de correlación de Pearson muy cercanos a 1 en algunos casos, como podemos observar en el gráfico 34. Los índices vasculares del cuerpo lúteo aumentan paralelamente. Podemos observar los resultados en la tabla 45.

RELACIÓN DE LOS ÍNDICES VASCULARES APD 3D						
		VOLUMEN CL	MG CL	IV CL	IF CL	IVF CL
VOLUMEN CL	Pearson Correlation	1	-,309*	-,359**	-,174	-,326**
	Sig. (2-tailed)	.	,012	,003	,163	,008
MG CL	Pearson Correlation	-,309*	1	,523**	,211	,521**
	Sig. (2-tailed)	,012	.	,000	,088	,000
IV CL	Pearson Correlation	-,359**	,523**	1	,450**	,932**
	Sig. (2-tailed)	,003	,000	.	,000	,000
IF CL	Pearson Correlation	-,174	,211	,450**	1	,547**
	Sig. (2-tailed)	,163	,088	,000	.	,000
IVF CL	Pearson Correlation	-,326**	,521**	,932**	,547**	1
	Sig. (2-tailed)	,008	,000	,000	,000	.

\*. Correlación es significativa a 0.05 (2-tailed).  
 \*\*. Correlación es significativa a 0.01 (2-tailed).

**Tabla 45:** Vascularización del cuerpo lúteo. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfica 34:** Vascularización del cuerpo lúteo. Correlación entre IV e IVF del cuerpo lúteo.

### 3. VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL EN FASE MESOLÚTEA:

#### 3.1 Vascularización endometrial 2D

##### 3.1.1 Vascularización endometrial 2D y variables antropométricas.

Como podemos observar en la tabla 46, en nuestra muestra no encontramos relación entre la edad, el peso, la talla o el IMC y la vascularización 2D del endometrio en fase mesolútea. Observamos que el valor estadístico de la p en relación al peso de las pacientes se encuentra en el límite de la significación estadística. Probablemente, si aumentásemos el tamaño de la muestra podríamos obtener resultados diferentes.

FLUJO ENDOMETRIAL 2D Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS									
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
PESO EN KG	MIOMETRIAL	18	59,111	8,281	1,952	54,993	63,229	0.083	0.101
	BORDE ENDOMETRIAL	30	61,867	8,025	1,465	58,870	64,863		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	56,100	5,953	1,882	51,842	60,358		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	55,250	8,190	2,896	48,403	62,097		
TALLA EN CM	MIOMETRIAL	18	164,944	6,273	1,479	161,825	168,064	0.224	0.085
	BORDE ENDOMETRIAL	30	164,933	5,420	,990	162,910	166,957		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	161,500	3,408	1,078	159,062	163,938		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	161,625	7,963	2,815	154,968	168,282		
INDICE MASA CORPORAL	MIOMETRIAL	18	21,474	5,021	1,183	18,977	23,970	0.145	0.316
	BORDE ENDOMETRIAL	30	23,515	4,561	,833	21,812	25,218		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	20,477	4,608	1,457	17,181	23,773		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	20,460	2,689	,951	18,212	22,708		
EDAD EN AÑOS	MIOMETRIAL	18	32,778	3,457	,815	31,059	34,497	0.251	0.082
	BORDE ENDOMETRIAL	30	33,033	3,243	,592	31,822	34,244		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	34,800	2,936	,929	32,699	36,901		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	34,750	3,370	1,191	31,933	37,567		

**Tabla 46:** Vascularización endometrial 2D. Correlación. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.1.2 Vascularización endometrial 2D y determinaciones hormonas basales.

Al estudiar la influencia de las hormonas basales en el flujo endometrial 2D que visualizaremos en la fase mesolútea, no encontramos asociaciones en nuestra muestra. La tabla 47 resume los valores de “p” para cada una de estas hormonas en relación con los cuatro patrones de vascularización endometrial: 0: no se visualizan vasos cerca del endometrio; 1: Flujo periférico. La señal alcanza el borde hiperecogénico endometrial; 2: Flujo medio. El mapa color ocupa la mitad externa del espesor endometrial; 3: Flujo central. Los vasos alcanzan la cavidad endometrial en todo su espesor.

HORMONAS BASALES	P (ANOVA)
FSH	0,528
LH	0,444
ESTRADIOL	0,935
HORMONAS DIA HCG	P (ANOVA)
FSH	0,411
LH	0,346
ESTRADIOL	0,158
PROGESTERONA	<b>0,080</b>
HORMONAS MESOLÚTEAS	P (ANOVA)
ESTRADIOL	0,412
PROGESTERONA	0,196

**Tabla 47:** Vascularización endometrial 2D y hormonas. Test de Anova. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.1.3 Vascularización endometrial 2D y determinaciones hormonas el día de la administración de hCG.

No hallamos asociación entre la vascularización endometrial y las hormonas determinadas el día de la hCG. Como podemos advertir en la tabla 47 anteriormente expuesta, el nivel p de la progesterona se encuentra en el límite

de la significación estadística. Necesitamos nuevos estudios con una muestra mayor para poder valorar estos resultados. No, obstante, al observar el test a posteriori de Tukey pudimos comprobar que estas diferencias se encuentran sobre todo entre la vascularización a nivel del borde endometrial y todo el endometrio. Los resultados pueden verse en la tabla 48.

PROGESTERONA DIA HCG Y VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 2D						
MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	1,1693	1,22737	,777	-2,0725	4,4112
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	,2328	1,61326	,999	-4,0283	4,4939
	TODO EL ENDOMETRIO	-3,1635	1,73807	,274	-7,7542	1,4273
BORDE ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	-1,1693	1,22737	,777	-4,4112	2,0725
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-,9366	1,50002	,924	-4,8985	3,0254
	TODO EL ENDOMETRIO	-4,3328*	1,63350	,049	-8,6474	-,0182
MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	-,2328	1,61326	,999	-4,4939	4,0283
	BORDE ENDOMETRIAL	,9366	1,50002	,924	-3,0254	4,8985
	TODO EL ENDOMETRIO	-3,3963	1,94023	,307	-8,5210	1,7285
TODO EL ENDOMETRIO	MIOMETRIAL	3,1635	1,73807	,274	-1,4273	7,7542
	BORDE ENDOMETRIAL	4,3328*	1,63350	,049	,0182	8,6474
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	3,3963	1,94023	,307	-1,7285	8,5210

**Tabla 48:** Vascularización endometrial 2D progesterona el día de la hCG. Test a posteriori de Tukey. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

**3.1.4** Vascularización endometrial 2D y determinaciones hormonas mesolúteas.

Tampoco pudimos demostrar en nuestra muestra relación alguna entre las hormonas estudiadas el día +7 de la administración de la hCG y la vascularización endometrial 2D.

**3.1.5** Vascularización endometrial 2D y ovulación.

En nuestra muestra, la existencia o no de ovulación no parece influir en el flujo endometrial 2D. En la tabla 49 podemos observar que el valor de  $\chi^2$  no alcanza la significación estadística.

		FLUJO ENDOMETRIAL 2D				P (Chi2)
		MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	TODO EL ENDOMETRIO	
OVULACIÓN	NO	1	4	2	2	0.528
	SI	17	26	8	6	

**Tabla 49:** Vascularización endometrial 2D y ovulación.  $\chi^2$ . Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.1.6 Vascularización endometrial 2D y gestación.

No demostramos diferencias en cuanto al patrón de vascularización en el porcentaje de gestación obtenida ( $p = 0,645$ ).

		FLUJO ENDOMETRIAL 2D				P (Chi2)
		MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	TODO EL ENDOMETRIO	
GESTACIÓN	NO	15	27	9	8	0.645
	SI	3	3	1	0	

**Tabla 50:** Vascularización endometrial 2D y gestación.  $\chi^2$ . Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.1.7 Vascularización endometrial 2D y morfología del cuerpo lúteo.

Los resultados de este estudio se encuentran descritos en la página 175 del apartado 1 (morfología del cuerpo lúteo).

### 3.1.8 Vascularización endometrial 2D y vascularización del cuerpo lúteo.

Los resultados de este estudio se encuentran descritos en la página 185 del apartado 1 (morfología del cuerpo lúteo).



### 3.1.9 Vascularización endometrial 2D y 3D.

Cuando estudiamos la relación entre la vascularización endometrial analizada con power Doppler 2D y angiopower Doppler 3D observamos que, en nuestra muestra, ambos parámetros están muy relacionados. Como se evidencia en la tabla 51, el test de ANOVA nos confirma la relación entre el flujo endometrial 2D y los índices vasculares tridimensionales, mientras que no encuentra relación con el volumen endometrial.

También observamos la tendencia lineal encontrada en estos parámetros.

## VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 2D Y 3D

		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
VOLUMEN ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	18	4,547	2,038	,480	3,534	5,561	,164	,870
	BORDE ENDOMETRIAL	30	5,376	2,731	,499	4,356	6,395		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	6,384	3,131	,990	4,144	8,623		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	4,029	1,530	,541	2,750	5,309		
IVE	MIOMETRIAL	18	,342	,644	,152	,022	,662	,000	,000
	BORDE ENDOMETRIAL	30	,595	,607	,111	,368	,821		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	2,381	2,156	,682	,838	3,924		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	10,285	15,749	5,568	-2,882	23,452		
IFE	MIOMETRIAL	18	20,980	7,674	1,809	17,164	24,796	,024	,003
	BORDE ENDOMETRIAL	30	23,009	8,417	1,537	19,865	26,152		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	27,601	5,734	1,813	23,500	31,703		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	29,555	4,475	1,582	25,814	33,296		
IVFE	MIOMETRIAL	18	,123	,198	,047	,025	,222	,000	,000
	BORDE ENDOMETRIAL	30	,219	,240	,044	,129	,308		
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	10	,679	,596	,189	,253	1,106		
	TODO EL ENDOMETRIO	8	3,415	5,389	1,905	-1,091	7,921		

**Tabla 51:** Vascularización endometrial 2D y 3D. Test de Anova. Tendencia lineal. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Cuando realizamos el test a posteriori de Tukey advertimos que, en nuestra muestra, en la variable IVE, las diferencias se encuentran principalmente entre la vascularización de todo el endometrio y el miometrio. Las medias muestrales del flujo 2D grados 0, 1 y 2 (miometrio, borde endometrial y mitad externa endometrial) son significativamente menores que la de grado 3 (todo el endometrio).

## IVE

(I) FLUJO ENDO 2D	(J) FLUJO ENDO 2D	Diferencia medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	-,25278	1,604586	,999	-4,48905	3,98350
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-2,03928	2,122668	,772	-7,64334	3,56478
	TODO EL ENDOMETRIO	-9,94340*	2,286887	,000	-15,98102	-3,90578
BORDE ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	,25278	1,604586	,999	-3,98350	4,48905
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-1,78650	1,965209	,800	-6,97485	3,40185
	TODO EL ENDOMETRIO	-9,69063*	2,141537	,000	-15,34450	-4,03675
MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	2,03928	2,122668	,772	-3,56478	7,64334
	BORDE ENDOMETRIAL	1,78650	1,965209	,800	-3,40185	6,97485
	TODO EL ENDOMETRIO	-7,90413*	2,552881	,015	-14,64399	-1,16426
TODO EL ENDOMETRIO	MIOMETRIAL	9,94340*	2,286887	,000	3,90578	15,98102
	BORDE ENDOMETRIAL	9,69063*	2,141537	,000	4,03675	15,34450
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	7,90413*	2,552881	,015	1,16426	14,64399

**Tabla 52:** Test a posteriori de Tukey. IVE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

Respecto al índice de flujo endometrial, las diferencias se evidencian sólo entre el flujo endometrial grados 0 y 3, es decir, entre el flujo limitado al miometrio y el que invade todo el endometrio. El IFE es significativamente mayor en aquellos endometrios con flujo 2D distribuido por todo el endometrio. Los resultados de nuestra muestra se pueden observar en la Tabla 53.

Cuando estudiamos el IVFE, nos encontramos en una situación similar a la estudiada en el IVE. Este parámetro tiene una media muestral mayor en los endometrios con flujo grado 3 que en el resto. La significación estadística se evidencia con una  $p < 0,001$ .

Esa diferencia en los índices vasculares sigue una tendencia lineal ascendente, estadísticamente significativa, que se expone claramente en la gráfica 35.

Podríamos concluir exponiendo que los endometrios más vascularizados estudiados con power Doppler 2D también lo están con angiopower Doppler

tridimensional, siendo todos sus parámetros mayores en aquellos endometrios más vascularizados en ecografía 2D.

## IFE

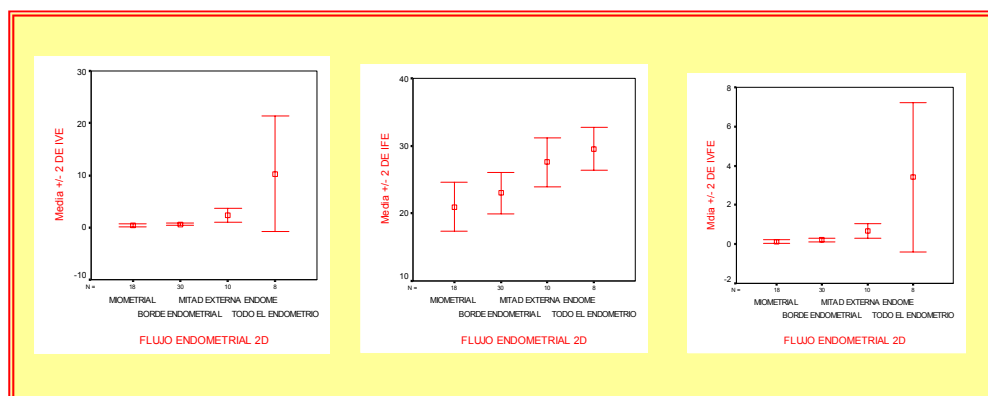
(I) FLUJO ENDO 2D	(J) FLUJO ENDO 2D	Diferencia medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	-2,02881	2,237507	,801	-7,93606	3,87844
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-6,62178	2,959943	,125	-14,43633	1,19278
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-8,57515*	3,188938	,044	-16,99428	-,15603
BORDE ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	2,02881	2,237507	,801	-3,87844	7,93606
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-4,59297	2,740375	,345	-11,82784	2,64191
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-6,54634	2,986255	,137	-14,43036	1,33768
MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	6,62178	2,959943	,125	-1,19278	14,43633
	BORDE ENDOMETRIAL	4,59297	2,740375	,345	-2,64191	11,82784
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-1,95338	3,559852	,947	-11,35175	7,44500
TOD0 EL ENDOMETRIO	MIOMETRIAL	8,57515*	3,188938	,044	,15603	16,99428
	BORDE ENDOMETRIAL	6,54634	2,986255	,137	-1,33768	14,43036
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	1,95338	3,559852	,947	-7,44500	11,35175

**Tabla 53:** Test a posteriori de Tukey. IFE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## IVFE

(I) FLUJO ENDO 2D	(J) FLUJO ENDO 2D	Diferencia medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
					Mínimo	Máximo
MIOMETRIAL	BORDE ENDOMETRIAL	-,09523	,547214	,998	-1,53993	1,34947
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-,55590	,723896	,869	-2,46706	1,35526
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-3,29137*	,779900	,000	-5,35039	-1,23236
BORDE ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	,09523	,547214	,998	-1,34947	1,53993
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	-,46067	,670197	,902	-2,23006	1,30872
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-3,19614*	,730331	,000	-5,12429	-1,26799
MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	MIOMETRIAL	,55590	,723896	,869	-1,35526	2,46706
	BORDE ENDOMETRIAL	,46067	,670197	,902	-1,30872	2,23006
	TOD0 EL ENDOMETRIO	-2,73547*	,870612	,013	-5,03398	-,43697
TOD0 EL ENDOMETRIO	MIOMETRIAL	3,29137*	,779900	,000	1,23236	5,35039
	BORDE ENDOMETRIAL	3,19614*	,730331	,000	1,26799	5,12429
	MITAD EXTERNA ENDOMETRIAL	2,73547*	,870612	,013	,43697	5,03398

**Tabla 54:** Test a posteriori de Tukey. IVFE en función de la vascularización endometrial 2D. Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfica 35.** Índices de vascularización endometrial 3D según el grado de flujo endometrial 2D. Tenencia lineal.

## 3.2 Vascularización endometrial 3D

### 3.2.1 Vascularización endometrial 3D y variables antropométricas.

En nuestra muestra no encontramos relación entre la edad, el peso, la talla o el IMC en la vascularización 3D de endometrio. Los resultados obtenidos pueden visualizarse en la tabla 55.

### 3.2.2 Vascularización endometrial 3D y edad.

Estudiamos la relación entre los distintos grupos de edad de las pacientes, distribuidos en cuartiles, y la vascularización endometrial 3D. En nuestra muestra, no encontramos diferencias en la vascularización endometrial estudiada mediante sonda 3D en función de la edad. En la tabla 56 podemos observar el test de ANOVA realizado.

### VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 3D Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

		EDAD EN AÑOS	PESO EN KG	TALLA EN CM	IMC
VOLUMEN ENDOMETRIAL	Pearson Correlation	-,175	,099	,028	,021
	Sig. (2-tailed)	,160	,427	,822	,864
IVE	Pearson Correlation	,081	-,055	-,112	-,063
	Sig. (2-tailed)	,518	,659	,370	,616
IFE	Pearson Correlation	,013	-,126	,000	-,124
	Sig. (2-tailed)	,920	,315	,999	,323
IVFE	Pearson Correlation	,093	-,055	-,104	-,064
	Sig. (2-tailed)	,458	,659	,408	,608

**Tabla 55:** Vascularización endometrial 3D y variables antropométricas. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### VASCULARIZACIÓN ENDOM 3D Y EDAD CUARTILES

		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
VOLUMEN ENDOMETRIAL	<31 años	15	5,830	2,984	,770	4,178	7,482	,672	,262
	31-33 años	14	5,072	2,733	,730	3,494	6,650		
	33-36 años	25	4,983	2,589	,518	3,914	6,052		
	>36 años	12	4,680	1,702	,491	3,599	5,761		
IVE	<31 años	15	,999	1,847	,477	-,024	2,022	,360	,668
	31-33 años	14	,686	,891	,238	,172	1,200		
	33-36 años	25	3,712	9,610	1,922	-,255	7,679		
	>36 años	12	1,057	2,286	,660	-,396	2,509		
IFE	<31 años	15	23,462	11,411	2,946	17,143	29,781	,210	,823
	31-33 años	14	21,292	7,504	2,006	16,959	25,625		
	33-36 años	25	26,436	6,265	1,253	23,849	29,022		
	>36 años	12	22,453	5,054	1,459	19,241	25,664		
IVFE	<31 años	15	,261	,446	,115	,014	,507	,263	,189
	31-33 años	14	,187	,252	,067	,041	,332		
	33-36 años	25	1,305	3,249	,650	-,037	2,646		
	>36 años	12	,313	,756	,218	-,167	,794		

**Tabla 56:** Vascularización endometrial 3D y edad (cuartiles). Test de ANOVA. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.2.3 Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales basales.

No encontramos relación en nuestra muestra entre las hormonas basales y la vascularización endometrial 3D. En la tabla 57 se exponen los resultados y los coeficientes de correlación de Pearson, que no superan la significación estadística.

VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 3D Y HORMONAS BASALES				
		FSH BASAL	LH BASAL	E2 BASAL
VOLUMEN ENDOMETRIAL	Pearson Correlation	,089	,069	-,064
	Sig. (2-tailed)	,478	,582	,608
IVE	Pearson Correlation	,158	-,117	-,086
	Sig. (2-tailed)	,205	,350	,492
IFE	Pearson Correlation	-,026	-,105	,038
	Sig. (2-tailed)	,835	,401	,764
IVFE	Pearson Correlation	,156	-,120	-,091
	Sig. (2-tailed)	,211	,337	,467

**Tabla 57:** Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales basales. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.2.4 Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales el día de la administración de hCG.

Del mismo modo que con las hormonas basales, no encontramos relación en nuestra muestra con las hormonas el día de la administración de la hCG. Los resultados se observan en la tabla 58. No obstante, se observa una cierta tendencia lineal ascendente, en el límite de la significación estadística, en los índices de vascularización y de vascularización flujo en el caso de la progesterona y en el volumen endometrial en el nivel de estradiol.

### 3.2.5 Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales mesolúteas.

Al estudiar la progesterona y el estradiol siete días después de la administración de hCG, tampoco encontramos relación con la vascularización endometrial 3D mesolútea estudiada en ese mismo momento. Se muestran los coeficientes de correlación de Pearson en la tabla 59.

### VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 3D Y HORMONAS DIA HCG

		FSH EL DÍA DE HCG	LH EL DÍA DE HCG	E2 EL DÍA DE HCG	PG EL DÍA DE HCG
<b>VOLUMEN ENDOMETRIAL</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,064	,012	,239	-,084
	Sig. (2-tailed)	,610	,925	,053	,505
<b>IVE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,075	-,174	-,033	,241
	Sig. (2-tailed)	,552	,163	,792	,053
<b>IFE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,039	-,089	,066	,116
	Sig. (2-tailed)	,759	,476	,600	,355
<b>IVFE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,077	-,176	-,033	,234
	Sig. (2-tailed)	,539	,158	,795	,061

**Tabla 58:** Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales el día del hCG. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL 3D Y HORMONAS MESOLÚTEAS

		E2 MESOLÚTEA	PG MESOLÚTEA
<b>VOLUMEN ENDOMETRIAL</b>	<b>Pearson Correlation</b>	,172	-,004
	Sig. (2-tailed)	,168	,973
<b>IVE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,063	-,155
	Sig. (2-tailed)	,618	,213
<b>IFE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	,010	,171
	Sig. (2-tailed)	,939	,170
<b>IVFE</b>	<b>Pearson Correlation</b>	-,061	-,154
	Sig. (2-tailed)	,629	,217

**Tabla 59:** Vascularización endometrial 3D y determinaciones hormonales mesolúteas. Coeficiente correlación de Pearson. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

#### 3.2.6 Vascularización endometrial 3D y ovulación.

Observamos la influencia de la ovulación en la vascularización endometrial siete días después. Los resultados parecen mostrar que el índice de vascularización y el índice de vascularización flujo endometriales están

influidos por la ovulación. Estos parámetros son menores cuando hay ovulación que cuando no la hay. Podemos ver los resultados obtenidos en la tabla 60.

OVULACIÓN		N	Media	Desviación Estándar	P
VOLUMEN ENDOMETRIAL	NO	9	5,347	2,424	
	SI	57	5,107	2,596	,796
IVE	NO	9	7,539	15,710	
	SI	57	1,092	1,678	,003
IFE	NO	9	22,049	10,247	
	SI	57	24,244	7,541	,443
IVFE	NO	9	2,508	5,352	
	SI	57	,357	,525	,003

**Tabla 60:** Vascularización endometrial 3D y ovulación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### 3.2.7 Vascularización endometrial 3D y gestación.

No obstante, las medias muestrales de los índices vasculares 3D endometriales no parecen diferir en las pacientes que gestaron de aquellas que no lo hicieron.

GESTACIÓN		N	Media	Desviación estándar	P
VOLUMEN ENDOMETRIAL	NO	59,000	5,008	2,345	
	SI	7,000	6,242	4,007	,230
IVE	NO	59,000	2,076	6,481	
	SI	7,000	1,087	1,445	,691
IFE	NO	59,000	23,895	8,178	
	SI	7,000	24,367	5,503	,883
IVFE	NO	59,000	,688	2,191	
	SI	7,000	,328	,480	,668

**Tabla 61:** Vascularización endometrial 3D y gestación. T test. Significación estadística con  $p < 0,05$ .



### **3.2.8** Vascularización endometrial 3D morfología del cuerpo lúteo.

Los resultados de este estudio se encuentran descritos en la página 176 del apartado 1 (morfología del cuerpo lúteo).

### **3.2.9** Vascularización endometrial 3D y vascularización del cuerpo lúteo.

Los resultados de este estudio se encuentran descritos en la página 186 del apartado 2 (vascularización del cuerpo lúteo).

## 4. PARÁMETROS HORMONALES

### 4.1 Hormonas basales:

#### 4.1.1 Hormonas basales y edad:

Las edades de las pacientes de la muestra se dividieron en cuartiles obteniendo 4 grupos de edades: pacientes menores de 31 años, pacientes de 31 a 33 años, pacientes de 33 a 36 años y pacientes de más de 36 años. Al estudiar nuestra muestra mediante un test de Anova, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las hormonas basales entre los diferentes grupos etarios. Podemos observar los resultados en la tabla 62.

HORMONAS BASALES Y EDAD CUARTILES								
	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
					Mínimo	Máximo		
FSH BASAL	<31 años	15	6,014	2,536	,655	4,610	,190	,424
	31-33 años	14	4,409	1,870	,500	3,329		
	33-36 años	25	5,818	2,308	,462	4,865		
	>36 años	12	4,762	2,988	,863	2,863		
LH BASAL	<31 años	15	8,313	8,178	2,111	3,785	,752	,125
	31-33 años	14	5,974	3,548	,948	3,925		
	33-36 años	25	6,426	2,993	,599	5,191		
	>36 años	12	6,101	3,446	,995	3,912		
E2 BASAL	<31 años	15	74,753	80,143	20,693	30,372	1,831	,151
	31-33 años	14	15,000	6,014	2,536	,655		
	33-36 años	25	14,000	4,409	1,870	,500		
	>36 años	12	25,000	5,818	2,308	,462		

**Tabla 62:** Hormonas basales según grupos de edad (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

#### 4.1.2 Hormonas basales e IMC:

Los IMC de las pacientes de la muestra se estratificaron en 3 grupos: pacientes con IMC menores de 20, pacientes con IMC de 20 a 25, y pacientes con IMC por encima de 25. Se compararon los valores de estradiol, LH y FSH basales en función del IMC de las pacientes, observando que existían diferencias sólo en la LH (tabla 63).

Tras realizar el test a posteriori de Tukey (tabla 64), vimos que las diferencias existían entre el grupo de mujeres con un IMC >25 y el resto de los grupos.

### HORMONAS BASALES E IMC

		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
FSH BASAL	IMC <20	21	5,535	3,182	,694	4,087	6,984		
	IMC 20-25	25	5,091	2,215	,443	4,176	6,005	,773	,985
	IMC >25	20	5,550	1,875	,419	4,673	6,427		
LH BASAL	IMC <20	21	8,191	6,914	1,509	5,044	11,338		
	IMC 20-25	25	7,580	2,871	,574	6,395	8,766	,009	,005
	IMC >25	20	4,034	2,673	,598	2,783	5,284		
E2 BASAL	IMC <20	21	92,381	64,212	14,012	63,152	121,610		
	IMC 20-25	25	83,432	49,577	9,915	62,968	103,896	,623	,333
	IMC >25	20	73,400	73,584	16,454	38,962	107,838		

**Tabla 63:** Hormonas basales según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

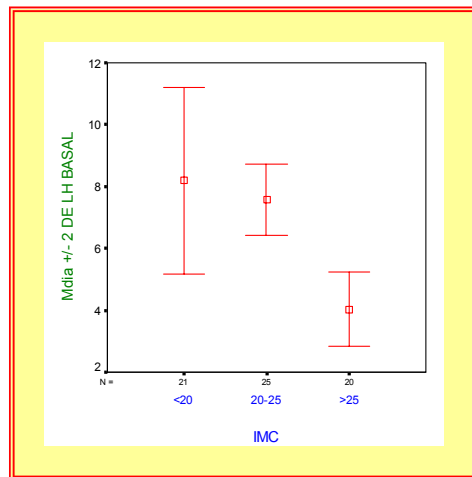
### LH BASAL E IMC

	(I) IMC3	(J) IMC3	Diferencia de las medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
						Mínimo	Máximo
LH BASAL	IMC <20	IMC 20-25	,611	1,339	,892	-2,604	3,825
		IMC >25	4,157*	1,414	,013	,764	7,551
	IMC 20-25	IMC <20	-,611	1,339	,892	-3,825	2,604
		IMC >25	3,547*	1,357	,030	,289	6,805
	IMC >25	IMC <20	-4,157*	1,414	,013	-7,551	-,764
		IMC 20-25	-3,547*	1,357	,030	-6,805	-,289

\*. La diferencia de las medias es significativa a 0,05.

**Tabla 64:** LH según Índice de Masa Corporal (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

En nuestra muestra, las mujeres más obesas (IMC >25), tienen una LH basal mayor que el resto. La tendencia lineal se puede observar en la gráfica 36.



**Gráfica 36:** LH según Índice de Masa Corporal (Tendencia lineal).

#### 4.1.3 Hormonas basales y gestación:

No observamos diferencias en las hormonas basales entre las pacientes que gestaron y las que no lo hicieron. La tabla 65 muestra los valores de las medias muestrales, no hallando diferencias estadísticamente significativas.

HORMONAS BASALES Y GESTACIÓN					
	GESTACIÓN	N	Media	Desviación Estándar	P
FSH BASAL	NO	59	5,374	2,546	,997
	SI	7	5,346	1,535	
LH BASAL	NO	59	6,841	4,948	,492
	SI	7	5,509	3,343	
E2 BASAL	NO	59	81,590	59,519	,533
	SI	7	97,143	82,705	

**Tabla 65:** Hormonas basales y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## 4.2 Hormonas día hCG:

### 4.2.1 Hormonas día hCG y edad:

En nuestra muestra, en el caso de las hormonas el día de la administración de hCG, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los

grupos de edad distribuidos en cuartiles. Los resultados del test de Anova se refieren en la tabla 66.

HORMONAS DIA HCG Y EDAD CUARTILES								
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia línea)
					Mínimo	Máximo		
FSH EL DIA DE HCG	<31 años	15	5,612	2,540	,656	4,206	,297	,289
	31-33 años	14	5,198	1,509	,403	4,327		
	33-36 años	25	9,070	10,874	2,175	4,581		
	>36 años	12	7,312	1,410	,407	6,416		
LH EL DIA DE HCG	<31 años	15	16,575	14,472	3,737	8,560	,296	,748
	31-33 años	14	11,904	8,301	2,218	7,112		
	33-36 años	25	11,544	10,838	2,168	7,070		
	>36 años	12	18,228	13,457	3,885	9,677		
E2 EL DIA DE HCG	<31 años	15	266,133	172,808	44,619	170,436	,674	,224
	31-33 años	14	296,857	138,818	37,101	216,706		
	33-36 años	25	312,440	296,070	59,214	190,228		
	>36 años	12	371,333	166,920	48,186	265,278		
PG EL DIA DE HCG	<31 años	15	2,800	3,112	,804	1,077	,256	,765
	31-33 años	14	1,982	1,298	,347	1,233		
	33-36 años	24	4,179	6,207	1,267	1,558		
	>36 años	12	1,563	1,437	,415	,650		

**Tabla 66:** Hormonas día hCG según grupos de edad en cuartiles (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2 Hormonas día hCG e IMC:

Distribuyendo las pacientes de nuestra muestra en grupos de IMC como explicamos en el apartado anterior, no encontramos diferencias entre los valores de hormonas el día de la administración de hCG según grupos. Únicamente encontramos, al estudiar la LH, una diferencia cercana a la significación estadística entre el grupo de las pacientes con IMC <20 y el grupo con IMC entre 20-25 (tabla 67). Si aumentásemos el tamaño de nuestra muestra quizás podríamos observar que las pacientes con IMC <20 tienen una LH el día de la administración de hCG mayor que aquellas con IMC entre 20-25 (tabla 68).

### HORMONAS DIA HCG E IMC

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
FSH EL DIA DE HCG	IMC <20	21	5,447	1,952	,426	4,558	6,335	,362	,383
	IMC 20-25	25	8,393	9,075	1,815	4,647	12,139		
	IMC >25	20	7,361	7,282	1,628	3,953	10,769		
LH EL DÍA DE HCG	IMC <20	21	10,987	10,071	2,198	6,403	15,571	,050	,899
	IMC 20-25	25	18,518	15,138	3,028	12,269	24,767		
	IMC >25	20	11,447	6,511	1,456	8,399	14,494		
E2 EL DÍA DE HCG	IMC <20	21	337,571	252,861	55,179	222,470	452,672	,349	,204
	IMC 20-25	25	333,640	206,557	41,311	248,377	418,903		
	IMC >25	20	249,250	198,538	44,394	156,331	342,169		
PG EL DIA DE HCG	IMC <20	21	3,560	3,875	,846	1,796	5,323	,288	,976
	IMC 20-25	24	1,819	1,973	,403	,986	2,652		
	IMC >25	20	3,520	6,088	1,361	,671	6,369		

**Tabla 67:** Hormonas día hCG según grupos de IMC (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

### LH DIA HCG E IMC

(I) IMC3		(J) IMC3	Diferencia de las medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
						Mínimo	Máximo
LH EL DÍA DE HCG	IMC <20	IMC 20-25	-7,531	3,405	,077	-15,703	,641
		IMC >25	-,459	3,594	,991	-9,085	8,166
	IMC 20-25	IMC <20	7,531	3,405	,077	-,641	15,703
		IMC >25	7,071	3,450	,109	-1,211	15,354
	IMC >25	IMC <20	-,459	3,594	,991	-8,166	9,085
		IMC 20-25	-7,071	3,450	,109	-15,354	1,211

**Tabla 68:** LH día hCG según grupos de IMC (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

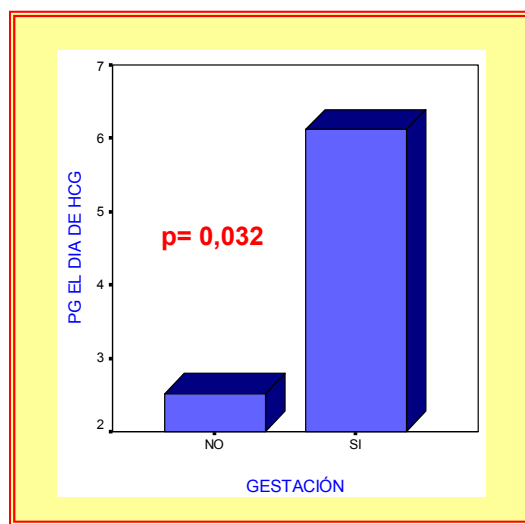
#### 4.2.3 Hormonas día hCG y gestación:

Observamos diferencias en las hormonas el día de la administración de hCG entre las pacientes que gestaron y las que no lo hicieron, únicamente en la progesterona. La tabla 69 muestra los valores de las medias muestrales, siendo únicamente significativas las diferencias entre ambos grupos, en la progesterona, que es mayor en aquellas pacientes de nuestra muestra que gestaron.

## HORMONAS DIA HCG Y GESTACIÓN

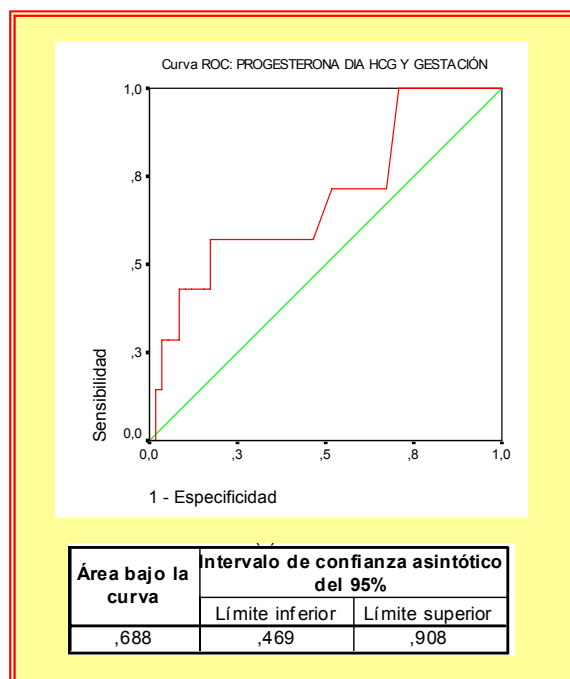
	GESTACIÓN	N	Media	Desviación estándar	P
FSH EL DIA DE HCG	NO	59	7,336	7,324	
	SI	7	5,516	2,191	,518
LH EL DIA DE HCG	NO	59	13,749	11,731	
	SI	7	15,920	13,870	,651
E2 EL DIA DE HCG	NO	59	301,949	212,161	
	SI	7	371,429	292,825	,434
PG EL DIA DE HCG	NO	58	2,517	3,700	
	SI	7	6,116	6,806	<b>,032</b>

**Tabla 69:** Hormonas día de la hCG y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .



**Gráfica 37:** Progesterona hCG y gestación.

La curva ROC para la progesterona el día de la hCG tenía un área bajo la curva de 0,688 (IC al 95% de 0,469-0,908), gráfica 38.



**Gráfica 38:** Curva ROC de progesterona hCG y gestación.

### 4.3 Hormonas mesolúteas:

#### 4.3.1 Hormonas mesolúteas y edad:

Al igual que con el resto de determinaciones hormonales, estudiamos el estradiol y la progesterona 7 días después de la administración de hCG, es decir, el día 21 del ciclo ovulatorio.

HORMONAS MESOLÚTEAS Y EDAD								
		N	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)
						Mínimo	Máximo	P (Tendencia lineal)
<b>E2 MESOLÚTEA</b>	<31 años	15	255,47	184,813	47,719	153,120	357,813	,307
	31-33 años	14	435,50	353,295	94,422	231,513	639,487	
	33-36 años	25	330,64	292,835	58,567	209,764	451,516	
	>36 años	12	288,75	136,556	39,420	201,986	375,514	
<b>PG MESOLÚTEA</b>	<31 años	15	18,520	9,267	2,393	13,388	23,652	,518
	31-33 años	14	21,317	10,074	2,692	15,501	27,133	
	33-36 años	25	17,118	10,928	2,186	12,608	21,629	
	>36 años	12	16,225	5,843	1,687	12,513	19,937	

**Tabla 70:** Hormonas mesolúteas según grupos de edad en cuartiles (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .



Como podemos observar en la tabla 70, no encontramos diferencias en el estudio de estas hormonas entre los diferentes grupos etarios.

#### 4.3.2 Hormonas mesolúteas e IMC:

No obstante, al estudiar la influencia del IMC sobre las hormonas mesolúteas, encontramos diferencias en el valor de progesterona mesolútea. Al realizar el test a posteriori de Tukey podemos comprobar que las diferencias se encuentran entre los tres grupos, siendo mayor el valor de progesterona cuanto menor es el índice de masa corporal.

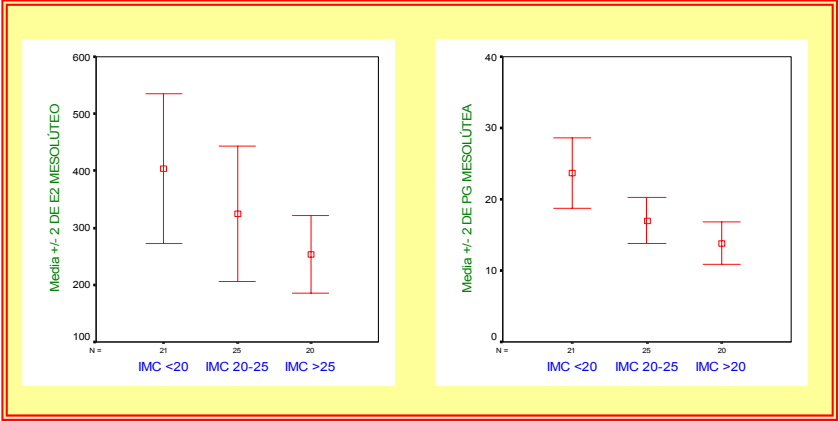
HORMONAS MESOLÚTEAS E IMC									
		N	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Intervalo de confianza del 95%		P (ANOVA)	P (Tendencia lineal)
						Mínimo	Máximo		
E2 MESOLÚTEA	IMC <20	21	403,667	300,883	65,658	266,706	540,627	,197	,073
	IMC 20-25	25	324,720	298,275	59,655	201,598	447,842		
	IMC >25	20	253,250	153,083	34,230	181,605	324,895		
PG MESOLÚTEA	IMC <20	21	23,646	11,305	2,467	18,500	28,792	,002	,001
	IMC 20-25	25	17,014	8,031	1,606	13,699	20,328		
	IMC >25	20	13,850	6,635	1,484	10,745	16,955		

**Tabla 71:** Hormonas mesolúteas según Índice de Masa Corporal (Test Anova). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

PROGESTERONA MESOLÚTEA E IMC							
	(I) IMC3	(J) IMC3	Diferencia de las medias (I-J)	Error estándar	P	Intervalo de confianza del 95%	
						Mínimo	Máximo
PG MESOLÚTEA	IMC <20	IMC 20-25	6,632*	2,621	,037	,340	12,924
		IMC >25	9,796*	2,767	,002	3,155	16,437
	IMC 20-25	IMC <20	-6,632*	2,621	,037	-12,924	-,340
		IMC >25	3,164	2,657	,463	-3,213	9,540
	IMC >25	IMC <20	-9,796*	2,767	,002	-16,437	-3,155
		IMC 20-25	-3,164	2,657	,463	-9,540	3,213

**Tabla 72:** Progesterona mesolútea según Índice de Masa Corporal (Test a posteriori de Tukey). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

En nuestra muestra, esta diferencia hormonal entre grupos tiene una tendencia lineal descendente, aunque en el caso del estradiol llega al límite de la significación estadística. Puede observarse esta tendencia en la gráfica 39.



Gráfica 39: Hormonas mesolúteas según Índice de Masa Corporal (Tendencia lineal).

#### 4.3.3 Hormonas mesolúteas y gestación:

No encontramos diferencias en los valores hormonales entre las pacientes que gestaron y las que no lo hicieron. En nuestra muestra, los valores de progesterona y estradiol mesolúteos no parecen influir en la tasa de gestación (tabla 73).

HORMONAS MESOLÚTEAS Y GESTACIÓN					
	GESTACIÓN	N	Media	Desviación Estándar	P
E2 MESOLÚTEA	NO	59	324,661	262,094	,758
	SI	7	357,857	324,618	
PG MESOLÚTEA	NO	59	18,003	9,483	,694
	SI	7	19,529	11,153	

Tabla 73: Hormonas mesolúteas y gestación (T-test). Significación estadística con p<0,05.

#### 4.4 Diagnóstico de esterilidad:

Analizamos la posible influencia de la causa de esterilidad de la paciente en la tasa de gestación. Pudimos comprobar que, en nuestra muestra, las pacientes con anovulación tenían una tasa de gestación mayor que aquellas con otros diagnósticos (tabla 74).

DIAGNÓSTICO ESTERILIDAD Y GESTACIÓN					
	GESTACIÓN	N	Media	Desviación estándar	P
F. TUBARICO UNILATERAL	NO	59	,15	,363	
	SI	7	,14	,378	,947
F. ENDOMETRIOSIS I-II	NO	59	,08	,281	
	SI	7	,14	,378	,620
F. OVULATORIO	NO	59	,41	,495	
	SI	7	,86	,378	,024
F. ENDOCRINO	NO	59	,10	,305	
	SI	7	,00	,000	,384
F. MASCULINO	NO	59	,27	,448	
	SI	7	,29	,488	,936
EOD	NO	59	,31	,464	
	SI	7	,00	,000	,089
DIAGNÓSTICOS COMBINADOS	NO	17	2,59	1,417	
	SI	1	3,00	.	,781

**Tabla 74:** Diagnóstico de esterilidad y gestación (T-test). Significación estadística con  $p < 0,05$ .

## DISCUSIÓN

La esterilidad afecta hoy en día a un 6-20% de las parejas en los países industrializados (Suris y cols. 2000). Se trata de un problema social y sanitario de primer orden, cada vez más tecnificado tanto desde el laboratorio como desde la clínica. Los estándares de calidad son muy exigentes por lo que la investigación en este segmento es prolija.

En los últimos años, se han multiplicado los centros de reproducción asistida enfocados específicamente a la consecución de embarazos en parejas consideradas estériles. Por otra parte, han aparecido nuevas técnicas de reproducción asistida como el estudio de meiosis en biopsia testicular, la microinyección espermática intracitoplasmática, el diagnóstico preimplantacional, etc., que añadidas a las pruebas de diagnóstico de esterilidad clásicas, a la inseminación artificial y a la FIV convencional, han permitido afinar el diagnóstico y optimizar el tratamiento de la esterilidad. Asimismo, el perfeccionamiento de los protocolos de estimulación ovárica ha sido un adelanto importante en la consecución de un mayor número de ovocitos maduros que además serán de mejor calidad.

Los ultrasonidos, primero por vía transabdominal y en la actualidad por vía transvaginal, han supuesto un gran avance en el seguimiento del ciclo natural y estimulado. No cabe duda que las técnicas de reproducción asistida giran en torno a ellos y en particular en torno a la ecografía transvaginal. De hecho, tanto la FIV como la IAH precisan de un control ecográfico estricto durante toda la fase de estimulación ovárica. Tal es el alcance de la ecografía en las técnicas de reproducción asistida, que hoy en día resulta impensable realizar un ciclo de inseminación artificial (y menos aún de FIV) sin llevar a cabo dichos controles con un intervalo medio de 48-72 horas.

Si nos ceñimos exclusivamente a los ciclos de inseminación artificial con estimulación ovárica, las principales aplicaciones de la ecografía transvaginal son las enumeradas a continuación:

- ✓ Control del desarrollo folicular, dejando de lado las monitorizaciones seriadas de estradiol.
- ✓ La prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica.
- ✓ La monitorización del endometrio.
- ✓ El control de la ovulación.
- ✓ El diagnóstico precoz de gestación, permitiendo diagnosticar gestaciones intra y extra uterinas.

La aparición de la ecografía tridimensional, ha abierto múltiples expectativas en todos los campos de la ginecología y de la obstetricia. En los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto, enfatizando temas como el estudio de malformaciones fetales, la patología tumoral del aparato genital femenino y la medicina de la reproducción.

No obstante, el estudio de la fase lútea ha sido relegado a un segundo plano. El efecto de las hormonas y la ovulación sobre el endometrio y el cuerpo lúteo no se ha estudiado con tanto detenimiento, limitándose fundamentalmente al seguimiento del ciclo y, finalmente, a la fase ovulatoria.

Nosotros hemos abierto un campo de investigación que intenta llegar más allá, profundizando en la fase mesolútea, 7 días después de la ovulación, en el momento de máxima probabilidad de implantación, y buscando nuevas alternativas y nuevas posibles influencias, para conseguir futuras gestaciones en pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida.

Todos los estudios encontrados hasta ahora estaban encaminados a valorar la fisiología de la implantación (las citocinas, encimas, proteínas de la ventana de implantación), estudios difíciles y costosos, que no son fácilmente realizables por especialistas ginecólogos. Nosotros queremos estudiar si, una herramienta fácil de usar y al alcance de todo especialista, como la ecografía tridimensional y el angiopower Doppler 3D, sería de utilidad para valorar la probabilidad de gestación en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

Comenzamos por el estudio ecográfico de la morfología del cuerpo lúteo. Durante años, el estudio del cuerpo lúteo se ha fundado en el diagnóstico diferencial de tumoraciones anexiales, que era lo que más importaba desde el punto de vista clínico y práctico. Muchas veces se diagnosticaba como una patología tumoral o un quiste funcional, que derivaba en algunas ocasiones en intervenciones quirúrgicas que no eran necesarias. Al realizar posteriormente el estudio patológico de la formación anexial, comprobar que, sencillamente, se trataba de un cuerpo lúteo, era algo frustrante desde el punto de vista médico. Mercé y cols. (Acta Obstet Gynecol Scand. 1990; Echography of the ovarian cycle. Rev Esp Fisiol. 1989) estudiaron el diagnóstico de ovulación real para ayudar al ecografista a reconocer el cuerpo lúteo. Estudiaron ampliamente la valoración ecográfica de los cambios cíclicos de las partes funcionales del ovario. Sugirieron que el diagnóstico de la ovulación durante la fase meso-lútea, tan sólo mediante la ayuda de la ecografía tenía la dificultad del reconocimiento del cuerpo lúteo. La morfología del CL es variable y en un 55% de sus casos estudiados, no se identificó. Ésta es la razón por la que proponen el Doppler para evaluar el flujo sanguíneo del folículo y del CL durante todo el ciclo ovárico (Merce LT, Ultrasound Obstet Gynecol 2001; Tinkanen 1994).

Algunos autores han descrito la morfología del cuerpo lúteo mediante ecografía bidimensional. Nakata y cols. en 1992, describieron el cuerpo lúteo mediante ecografía bidimensional, clasificándolo en cuatro tipos bien definidos, en función de la distribución ecográfica de sus capas. Un tipo a, con su parte central hipoecogénica y una pared  $<3\text{mm}$ ; un tipo b, con su parte central hiperecogénica y una pared  $<3\text{mm}$ ; tipo c, con parte central hipoecogénica y pared  $\geq 3\text{mm}$  y finalmente, el tipo d, con su parte central hiperecogénica y una pared  $\geq 3\text{mm}$ . Observaron que el hallazgo de una parte central hipoecogénica con una pared fina,  $<3\text{mm}$ , podría indicar una insuficiencia del cuerpo lúteo, ya que encontraron niveles de progesterona sérica significativamente menores que en el resto de cuerpos lúteos.

Años más tarde, ya en el año 2000, Mercé y cols. describieron otra clasificación morfológica en cinco tipos: A, en capas; B, ecomixto; C, ecopositivo; D, econegativo y E, no visible.

Nosotros adaptamos esta nueva clasificación simplificándola aún más, y la estudiamos mediante ecografía, no sólo bidimensional, sino también tridimensional, intentando establecer de manera sencilla y clara una clasificación definitiva del cuerpo lúteo. Más aún, quisimos estudiar la fase mesolútea al completo, analizando del mismo modo el endometrio en este momento y estudiando su relación con el cuerpo lúteo y sus distintas morfologías.

En este estudio pretendemos valorar la influencia de la fase mesolútea, es decir, del cuerpo lúteo y el endometrio estudiado siete días después de la ovulación en mujeres sometidas a ciclos de inseminación artificial. Es el momento establecido como ventana de implantación.

La introducción de la ecografía tridimensional ha permitido al especialista estudiar el volumen ovárico y sus flujos, que pueden tener utilidad en fertilidad y en la clínica práctica.

La ecografía tridimensional tiene la ventaja de poder estudiar simultáneamente el volumen ovárico y su perfusión. Después de adquirir el volumen y la vascularización ováricos mediante el power Doppler 3D, se aplica el programa VOCAL<sup>TM</sup> (Virtual Organ Computer-aided Analysis) y su opción “histogram” para calcular la perfusión del cuerpo lúteo.

El ovario es un órgano bien vascularizado. La angiogénesis es un factor esencial para el crecimiento y regresión de los folículos y del cuerpo lúteo. Por eso, el estudio de los cambios vasculares de los ovarios, folículos y del cuerpo lúteo podría ayudarnos a describir sus características y su morfología.



De todo lo que conocemos, no hay estudios publicados donde se haya empleado la ecografía power Doppler 3D para estudiar la vascularización del cuerpo lúteo y su relación con la morfología 2D.

Aunque la morfología del cuerpo lúteo se puede estudiar mediante ecografía bidimensional, la ecografía tridimensional permite añadir nuevos parámetros como flujo y volumen, que podrían mejorar y cambiar esta clasificación morfológica que no está claramente definida.

En este estudio empleamos la ecografía tridimensional para estudiar el volumen del cuerpo lúteo y sus índices de vascularización para encontrar alguna correlación con la morfología bidimensional del CL.

En nuestro estudio valoramos la fase lútea del ciclo ovárico mediante ecografía 2D y 3D y su herramienta angiopower Doppler 3D. Queremos valorar si la morfología del cuerpo lúteo y el endometrio en fase mesolútea tienen alguna relación con el éxito de la inseminación artificial con estimulación de la ovulación, si tienen alguna relación con las hormonas del ciclo y, en definitiva, si podría sernos útil en la práctica clínica. El principal interés radicaba en la valoración de la ecografía tridimensional en tanto en cuanto es la técnica más novedosa y hasta la fecha menos validada de todas para el seguimiento de la estimulación ovárica en ciclos de inseminación artificial.

Nosotros valoramos en primer lugar cuales eran las principales causas de esterilidad diagnosticadas en nuestra cohorte. Vimos que el factor ovulatorio representaba un 46,4% de los diagnósticos de esterilidad, seguido en frecuencia (29%) por el factor masculino. Speroff y cols. (2000), considerando todos los casos de esterilidad, atribuyen un 25-35% de las esterilidades exclusivamente al varón, un 25-35% a un factor tubárico o peritoneal, y solo un 15-25% al factor ovulatorio. El claro predominio del factor ovulatorio en nuestra cohorte se explica por el tipo de pacientes que estamos considerando. En efecto, se trata de pacientes con indicación para

inseminación artificial, excluyendo los casos que requieren FIV, por lo que ciertos diagnósticos como los factores tubáricos bilaterales, así como los grados más severos de endometriosis y los factores masculinos graves quedan fuera de la muestra estudiada.

Obtuvimos 12 gestaciones sobre el total de 69 ciclos, lo que supone un 11,6% de embarazos por ciclo. Se trata de una tasa de gestación por ciclo muy similar a las obtenidas por otros autores en condiciones parecidas, como Silverberg y cols. (1992) (10,5% de gestaciones por ciclo), Ransom y cols. (1994) (11%) o Karlstrom y cols. (2000) (11%). La consecución de un porcentaje de embarazos por ciclo similar al descrito en la literatura confiere validez al estudio. De hecho, dentro de las técnicas de reproducción asistida, la tasa de embarazos es sin lugar a dudas el mejor estándar de calidad y es un claro reflejo de la idoneidad del procedimiento.

Posteriormente, estudiamos los valores de las determinaciones hormonales basales en función de la edad.

La edad media de las pacientes en el momento de su inclusión en el estudio fue de  $33,48 \pm 3,34$  años (rango 25-40). Dividimos la cohorte en función de la edad para el análisis de las variables a estudio. Así obtuvimos cuatro grupos: menores de 31 años, entre 31 y 33 años, entre 33 y 36 años y pacientes de más de 36 años. La estratificación de las pacientes por edades se hizo para diferenciar grupos que por sí mismos ya tuvieran un peor pronóstico de fertilidad y ver si entre dichos grupos existían diferencias en los parámetros hormonales y ecográficos considerados. Con respecto a la influencia de la edad de la mujer en la fertilidad, autores como Menken (1986) ya observaron una disminución de la fertilidad asociada exclusivamente al factor edad, disminución que se hacía más acusada a lo largo de los años, alcanzando tasas de hasta un 63,6 % de mujeres estériles a los 40-44 años.

Son muchos los autores que hablan de un incremento en los valores de FSH a lo largo de los años en respuesta a la disminución de la cantidad de ovocitos disponibles (Faddy y cols. 1992). Este aumento de la FSH basal se correlaciona de manera independiente con la presencia de pobres resultados en las técnicas de reproducción asistida (Scott y cols. 1989, Toner y cols. 1991). Así, la estimulación ovárica de pacientes con FSH basales por encima de 10-12 mUI/ML en varias determinaciones conlleva en muchos casos pobres resultados con elevadas tasas de cancelación por hipo respuesta (Cameron y cols. 1988). En nuestra muestra, no observamos diferencias significativas en los valores de FSH basal en función de la edad. La explicación que nosotros encontramos a nuestros resultados se halla en que en las pacientes de nuestro estudio, a pesar de observar valores de FSH basal más elevados en las de mayor edad, el rango de FSH se situaba siempre dentro de valores prácticamente normales (1,40-12,10 mUI/ML). Se trata de una muestra muy homogénea en la que hemos desestimado aquellas pacientes con niveles de FSH superiores a 12ng/ml o con fallos ováricos demostrados, ya que no serían candidatas a realizar ciclos de IAH, ya que no está justificado estimular la ovulación en mujeres con FSH basales muy elevadas. Estas pacientes con aumento de la FSH basal serían candidatas en muchos casos a la recepción de ovocitos de donante más que a su propia estimulación ovárica.

Tampoco encontramos diferencias en los niveles de estradiol basal entre los grupos de edad. Como ya hemos dicho, el rango de FSH basal estaba dentro de la normalidad. Tampoco encontramos una tendencia lineal ascendente entre las pacientes más jóvenes y las de mayor edad. Como ya hemos explicado, se trata de una muestra con gran homogeneidad. Al no realizar supresión hipofisaria antes de la determinación de hormonas basales y dada la irregularidad de los ciclos de la mayoría de estas pacientes (muchas de ellas con amenorreas secundarias por anovulación crónica), los niveles de estrógenos no se diferenciaban en ningún grupo etario.

Aunque se sabe que los niveles de LH basal se incrementan con la edad (Cramer y cols. 2002), nosotros no encontramos diferencias en los valores de LH basal en los diferentes grupos de edad.

En nuestra muestra, el valor medio del estradiol en el grupo de pacientes más delgadas, fue de  $92,38 \pm 64,21$  pg/ML, valores superiores a los 80 pg/ML establecido por Smotrich y cols. 1995 y Buyalos y cols. 1997 como dintel por encima del cual existe una mayor incidencia de baja respuesta y altas tasas de cancelación en ciclos de FIV en pacientes con una FSH basal normal. Nosotros no encontramos diferencias entre los grupos de pacientes en los niveles de estradiol, pero en cuanto a los valores de LH basal, éstos fueron mayores en el grupo de pacientes con un IMC>25, es decir, aquellas pacientes obesas, con respecto a las pacientes más delgadas. En muchas ocasiones, la obesidad va relacionada con el síndrome de ovario poliquístico, incrementándose en estas pacientes los niveles de LH basales (Hsu 2008). Considerando que el factor ovulatorio era la causa más frecuente de esterilidad en nuestra muestra, puede ser esta la causa del aumento de esta hormona en mujeres más obesas.

Es innegable la correlación entre los valores elevados de FSH y/o de estradiol y la baja respuesta a la estimulación ovárica descrita por múltiples autores (Cameron y cols. 1988, Smotrich y cols. 1995 y Buyalos y cols. 1997). Nosotros no encontramos diferencias significativas en las tasas de gestación en función de los valores las hormonas basales. La ausencia de correlación con las tasas de gestación en nuestra muestra se podría explicar porque todos los valores de FSH y estradiol estaban dentro del rango de la normalidad.

Los niveles basales de LH fueron iguales en las mujeres de nuestro estudio que lograron gestación que aquellas que no lo lograron. Existen autores como Peñarrubia (2003) que no encuentran correlaciones entre los niveles de LH en fase folicular y los resultados en cuanto a gestación de los ciclos FIV.

En cambio otros autores, como Humaidan en 2002, publicó un estudio con 207 pacientes normogonadotrópicas sometidas a un protocolo estándar de estimulación larga con FSH recombinante, a las cuales clasificaba en grupos en función de la LH circulante el 8º día del ciclo. Observó que las pacientes con concentraciones de LH relativamente altas a pesar de la inhibición hipofisaria obtenían unos resultados gestacionales inferiores.

En los ciclos que finalizaron con gestaciones, la progesterona el día de la administración de hCG fue mayor ( $p=0,032$ ) que en aquellos fallidos. Pudiera ser que los niveles de progesterona durante la ovulación pudiesen determinar los niveles de la misma en la fase mesolútea. No obstante, estudiando las hormonas en esa fase, no encontramos en nuestra muestra niveles de progesterona diferentes entre los grupos de las pacientes que gestaron de las que no lo consiguieron. Altos niveles de progesterona mejoran el desarrollo folicular, por lo que un aumento en la calidad del folículo periovulatorio podría determinar una mayor facilidad para su fecundación e implantación posterior.

En colación a lo anterior, encontramos niveles de progesterona mesolútea mayores en pacientes más delgadas ( $p=0,002$ ), en relación al resto de los grupos. Ya ha sido anotado que pacientes más obesas, muchas de ellas con niveles alterados de LH, pueden un desarrollo folicular deficiente y, por tanto, unos niveles menores de progesterona mesolútea.

Iniciando el apartado dedicado a la ecografía tridimensional, estudiamos en primer lugar la morfología del cuerpo lúteo y, posteriormente, su vascularización mediante la herramienta angiopower Doppler 3D.

Siguiendo la clasificación descrita por Mercé en el año 2000, clasificamos, de manera aún más sencilla, los cuerpos lúteos de las pacientes de nuestra muestra en cuatro tipos bien definidos: Morfología ecopositiva o sólida; morfología econegativa o líquida; morfología mixta, con partes sólidas y

líquidas y morfología no visible. Este último tipo morfológico, ya descrito por Mercé, está caracterizado por ovarios en los que hemos podido identificar un folículo dominante durante todo el ciclo menstrual estimulado, que se ha transformado en folículo periovulatorio, y que posteriormente, tras comprobar los niveles séricos de progesterona por encima de 10ng/dl (indicador de ovulación), desaparece sin poder visualizar una imagen identificable como cuerpo lúteo.

Sólo un 4,3% de las pacientes tenían cuerpos lúteos no visibles. Ya que, debido a sus características, estos cuerpos lúteos eran imposibles de medir y estudiar, decidimos descartarlos del estudio.

También ordenamos los distintos tipos morfológicos (ecopositivo, ecomixto y econegativo), y así poder determinar la tendencia lineal de determinados parámetros.

El tipo morfológico de cuerpo lúteo más frecuente fue el econegativo, con un 44,9% de las pacientes, seguido del ecomixto con un 31,9%.

Cuando valoramos la relación de los parámetros antropométricos de las pacientes de nuestra muestra sobre el tipo morfológico de cuerpo lúteo, no obtuvimos ninguna correspondencia con grupos de edad, índice de masa corporal o diagnóstico de esterilidad. Tampoco las pacientes con diagnóstico de anovulación obtuvieron cuerpos lúteos de un determinado tipo. Una vez más, esta falta de relación puede ser debida a que nuestras pacientes pertenecían a una muestra homogénea claramente definida, como pacientes sometidas a inseminación artificial con estimulación gonadotrópica, y sin signos de fallo ovárico.

Estudiando la relación de cada tipo morfológico de cuerpo lúteo y las distintas determinaciones hormonales, no encontramos ningún parámetro que

influyera significativamente en esta clasificación morfológica. Tampoco en el caso de las hormonas mesolúteas, aquellas secretadas paralelamente a la aparición del cuerpo lúteo. Parece ser que la mayor o menor celularidad de estos cuerpos lúteos no determinan su secreción hormonal. No obstante, nosotros observamos una cierta tendencia lineal en determinados parámetros que podría ser significativa si aumentásemos el tamaño muestral. El estradiol basal y la FSH basal tienden a ser mayores en los cuerpos lúteos eonegativos que en los mixtos y estos que en los ecopositivos. Como ya explicaron Smith y su equipo en 1985, la función luteínica normal requiere un desarrollo folicular preovulatorio óptimo, especialmente una adecuada estimulación de la FSH, y un apoyo tónico continuo de LH. En la fase folicular, la supresión de la FSH se asocia con niveles preovulatorios más bajos de estradiol, reducción de la producción de progesterona en la fase lútea media y disminución de la masa de células luteínicas. Probablemente, los cuerpos lúteos eonegativos pudieran corresponder a folículos dominantes previos con una secreción hormonal más adecuada que favoreciese en un futuro la probabilidad de gestación. No obstante, como ya expondremos más adelante, no encontramos diferencias en la tasa de gestación en función del tipo de cuerpo lúteo.

Respecto a las hormonas ovulatorias, ocurre algo parecido. El estradiol medido el día de la administración de hCG tiende a ser mayor en cuerpos lúteos más líquidos, aunque no conseguimos significación estadística.

Es ya conocido que siete u ocho días después de la ovulación, la vascularización del cuerpo lúteo adquiere su pico, que se asocia con los niveles máximos de progesterona y estradiol en la sangre. A pesar de que los niveles séricos de progesterona el día +7 después de la administración de hCG es el mejor marcador de ovulación real, en nuestro estudio no encontramos correlación entre los niveles séricos de progesterona y las diferentes morfologías del CL. Mercé y cols. (Ultrasound Obstet Gynecol, 1992) coinciden en que el nivel sérico de progesterona en la fase meso-lútea

es el parámetro más empleado para confirmar la ovulación, pero que no es posible discernir entre la ovulación normal o el folículo luteinizado no roto.

Más tarde explicaremos que tampoco encontramos correlación entre los niveles séricos de progesterona  $>10\text{ng/ml}$  en la fase meso-lútea y los índices vasculares de la ecografía 3D. Esto podría explicarse porque los niveles de progesterona por encima de unos valores determinados, considerados como ovulatorios, no determinan la vascularización del cuerpo lúteo.

No encontramos diferencias entre los distintos tipos morfológicos de cuerpos lúteos y la tasa de ovulación. Ésta no parece determinar la forma del cuerpo lúteo posterior.

La morfología del cuerpo lúteo tampoco parece diferir entre el grupo de pacientes que gestaron y el grupo de pacientes que no lo consiguieron. No obstante, aunque de manera no significativa, pudimos observar una tendencia lineal ascendente en la tasa de gestación entre las morfologías ecopositiva, ecomixta y econegativa. Aunque podría determinarse que un cuerpo lúteo con más celularidad (econegativo) pudiera tener la capacidad de segregar más cantidad de hormonas y, por tanto, ser más funcional, nosotros observamos esta tendencia a obtener más gestaciones en el grupo de cuerpos lúteos econegativos, aquellos rellenos de líquido, que podrían incluso corresponder a luteomas, cuerpos lúteos que, anteriormente, tendían a tener más estradiol.

En cuanto a los parámetros tridimensionales del cuerpo lúteo, observamos que los cuerpos lúteos econegativos tenían un volumen medio mayor que el resto de tipos morfológicos ( $16,40 \pm 15,78\text{ML}$ ). Esto puede deberse a que estos cuerpos lúteos se han descrito como más insuficientes, tienden a quistificarse llenándose de líquido, por lo que aumentan su tamaño y, por tanto, su volumen. Nakata y cols. en 1992 observaron que el hallazgo de una parte central hipoecogénica con una pared fina,  $<3\text{mm}$ , podría indicar una insuficiencia del cuerpo lúteo, ya que encontraron niveles de progesterona sérica significativamente menores que en el resto de cuerpos lúteos.



No obstante, al estudiar el parámetro “mean grey”, indicativo de “grises ecográficos”, son los cuerpos lúteos más sólidos (ecopositivos) los que destacan significativamente. Es lógico, pues las formas con más blancos en ecografía 2D equivalen a formas más sólidas, con mayor celularidad, tal y como parecen ser los cuerpos lúteos ecopositivos.

Ottander y cols. en 2004, evaluaron las características morfológicas del cuerpo lúteo humano en la fase lútea del ciclo menstrual, subyacentes de la apariencia ecográfica y la dinámica de flujo, en mujeres a las que extirparon el cuerpo lúteo para estudiarlo posteriormente. Concluyeron que había un alto grado de acuerdo entre la ecografía y las medidas anatómicas de los cuerpos lúteos extirpados quirúrgicamente. Nosotros estudiamos también el resto de parámetros tridimensionales angiopower Doppler, el índice de vascularización (IV), de flujo (IF), y de vascularización flujo (IVF), y así comprobar si la morfología del cuerpo lúteo determinaba cambios en su vascularización. Empleamos la ecografía tridimensional como una herramienta novedosa que permite valorar la vascularización de forma más precisa.

Es ya conocido que el incremento de los índices vasculares power Doppler en 3D en el folículo dominante durante la fase folicular tardía, y especialmente después de la ruptura del folículo, se debe a cambios vasculares fisiológicos. La capa de la granulosa del folículo es avascular hasta el momento de la ovulación (Hazzard 2000), pero el cuerpo lúteo recién formado contiene capilares en desarrollo en las células de su capa granulosa luteinizada (Suzuki 1998). La cantidad de vasos sanguíneos y el volumen de las células de la granulosa en el cuerpo lúteo aumentan hasta 7 días después de la ruptura del folículo, y los vasos sanguíneos del cuerpo lúteo no llegan a ser menos abundantes hasta la fase folicular del próximo ciclo menstrual (Gaytan 1990).

En nuestra cohorte pudimos observar que los cuerpos lúteos de morfología ecopositiva tenían IV mayores que los cuerpos lúteos mixtos y estos que los

econegativos. Es razonable creer que cambios en los índices vasculares van paralelos a cambios reales en la vascularización, y que cuanto más sólido es el cuerpo lúteo, más vasos contiene en su estroma. Estos cambios en la vascularización se caracterizan por la aparición de numerosos “shunts” arteriovenosos durante la fase lútea. Algo parecido ocurría con el IVF, siendo los cuerpos lúteos ecopositivos y ecomixtos los que tenían parámetros más altos que los más líquidos. Parece ser que los cuerpos lúteos más sólidos tienen una vascularización global mayor que los más líquidos.

No obstante, no encontramos correlación entre el índice de flujo. Esto podría explicarse por la idea de que más vasos no siempre implican más flujo sanguíneo a través de ellos.

La fisiología manifiesta la asociación entre el ciclo ovárico y endometrial. Este hecho nos llevó a plantearnos el estudio de la relación de la morfología del cuerpo lúteo y el endometrio. Comenzamos visualizando y midiendo el endometrio mediante ecografía 2D. En nuestra muestra, no encontramos ninguna diferencia en el flujo endometrial en los distintos grupos. Tampoco hemos hallado bibliografía que relacione estos dos parámetros y que encuentre o no acuerdo con nuestros resultados.

No obstante, valorar la vascularización tridimensional endometrial en función del cuerpo lúteo estudiado mediante la misma herramienta, podría ser interesante, al igual que novedoso. Numerosos autores relacionan el endometrio en fase ovulatoria y el folículo en el mismo momento, hallando una relación evidente entre ellos y que ha podido emplearse en la práctica clínica diaria. Nosotros pensamos que la fase lútea, con sus dos componentes principales, en ovario (cuerpo lúteo) y el endometrio (en fase mesolútea, 7 días después de la ovulación) podría ser también importante en el estudio de una mujer sometida a un ciclo de inseminación artificial.

Como ya sabemos, en los 7-13 días posteriores a la ovulación, tienen lugar importantes cambios en el endometrio. Al inicio de ese período, las glándulas

secretoras permanecen distendidas y tortuosas con escasas intervención del estroma. Estas características vienen determinadas por la ovulación previa y a la progesterona secretada, iniciándose una secreción activa de glucoproteínas y péptidos en la cavidad endometrial.

Estudiando la vascularización endometrial mediante angiopower Doppler 3D, encontramos, al igual que ocurría con los índices vasculares del cuerpo lúteo, el IV y el IVF endometriales son mayores en los cuerpos lúteos ecopositivos que en el resto. Estas diferencias radican principalmente con los cuerpos lúteos de morfología ecomixta, aunque la significación estadística en relación a los econegativos llega al límite. Esta tendencia lineal descendente es la misma encontrada en la vascularización del cuerpo lúteo. Podemos ver que los cuerpos lúteos más sólidos, además de tener más IV y de IVF que los más líquidos, tienen los mismos índices a nivel endometrial más elevados que el resto de las morfologías.

No obstante, ni el volumen ni el IF endometriales difirieron entre los grupos morfológicos.

La segunda parte de nuestro estudio valora los índices vasculares del cuerpo lúteo medidos por APD3D. Ya Ottander y cols. en 2004 evaluaron las características morfológicas del cuerpo lúteo humano en la fase lútea del ciclo menstrual, subyacentes de la apariencia ecográfica y la dinámica de flujo. Estudiaron veintiséis mujeres sanas con fertilidad probada e historia de ciclos menstruales regulares, programadas para histerectomía electiva o esterilización tubárica. Antes de la cirugía, se realizaba un estudio ecográfico estándar del cuerpo lúteo, incluyendo modo B y medidas en Doppler color. Tras comenzar la minilaparotomía, se extraía el cuerpo lúteo y se medía mediante un cálculo digital. Concluyeron que había un alto grado de acuerdo entre la ecografía y las medidas anatómicas de los cuerpos lúteos extirpados quirúrgicamente. Este y otros estudios han evaluado el cuerpo lúteo mediante ecografía 2D, pero no hemos encontrado estudios en los que se emplee la herramienta APD3D para el estudio vascular del mismo.

Nuestro estudio ha comenzado comparando estos índices vasculares según los grupos de edad en los que clasificamos a las pacientes de nuestra muestra. Observamos que las mujeres más jóvenes (aquellas que pertenecían al grupo de <31 años), tenían un volumen mayor que el resto ( $p<0,003$ ). No obstante, como ya indicamos anteriormente, este grupo etario no está relacionado con ningún tipo morfológico de cuerpo lúteo.

Respecto al MG, las diferencias se encontraban entre las pacientes más jóvenes (grupo <31 años) y las más mayores (grupo >36), no encontrando diferencias entre el resto de grupos. Podría ser que las pacientes más jóvenes tiendan a formar cuerpos más grandes y ecogénicos, con índices de vascularidad mayores y mejores probabilidades de gestación. Más adelante comprobaremos como, no obstante, ni el volumen ni el MG están aumentados en aquellas pacientes que gestan, por lo que la causa principal podría estar en la edad y sus mejores condiciones biológicas ováricas y de su dotación folicular más joven.

El resto de parámetros vasculares (IV, IF e IVF), no difirieron en los distintos grupos de edad de las pacientes de nuestra muestra.

Buscando alguna relación de la vascularización del cuerpo lúteo con otros parámetros antropométricos de nuestro grupo muestral, como, por ejemplo, el IMC, no encontramos ninguna diferencia entre grupos. Tampoco hemos encontrado bibliografía que encontrase alguna relación entre los índices APD3D y alguna variable antropométrica.

Estudiando la relación de cada índice vascular de cuerpo lúteo y las distintas determinaciones hormonales, observamos una correlación positiva entre el volumen del cuerpo lúteo y el estradiol basal ( $p<0,05$ ). Como ya describimos anteriormente, aquellos cuerpos lúteos más grandes correspondían con mayor frecuencia a cuerpos lúteos econegativos, aquellos con contenido más líquido. Cabe la posibilidad de que estos cuerpos lúteos correspondan a

pacientes más jóvenes (<31 años), con niveles hormonales basales menores y mejores cualidades ováricas. Ni los niveles de FSH basal ni los de LH basal parecían relacionarse con ningún parámetro vascular del cuerpo lúteo.

En cambio, al estudiar las hormonas el día de la administración de hCG sí encontramos algunas correlaciones interesantes. Hallamos una correlación positiva entre la LH el día de la hCG y el MG del cuerpo lúteo. También observamos que la progesterona parece relacionarse con los índices vasculares IV e IVF, ambos con una correlación positiva. Parece ser que con valores más altos de LH el día de la hCG se obtienen cuerpos lúteos con un MG mayor y que, a más progesterona el día de la HCG, obtenemos un índice de vascularización y de vascularización flujo mayores ( $p < 0,05$ ).

No encontramos referencias bibliográficas que encontrasen relaciones semejantes, pero la fisiología del ciclo ovárico puede explicar muchos de nuestros resultados. Previamente a la administración de hCG, el folículo está preparado para ovular. Para responder al pico ovulatorio y convertirse en un cuerpo lúteo viable, las células de la granulosa deben adquirir receptores para la LH (Richards y cols, 1987). La FSH induce el desarrollo de receptores de la LH en las células de la granulosa de los grandes folículos antrales. Debido al aumento de estrógenos en el seno del folículo, la FSH empieza a generar receptores de LH (Jia y cols. 1984). Como consecuencia de esta situación, se producirá un aumento en la secreción de progesterona. En nuestra muestra, los cuerpos lúteos con más MG, más sólidos ecográficamente, tendrán mayores índices de vascularidad. Quizá estos ovarios tuvieran más LH el día de la hCG y, como consecuencia, mayor vascularización.

Siete días después de la administración de hCG, en la fase mesolútea, ni la progesterona ni el estradiol parecen estar relacionados con la vascularización del cuerpo lúteo. Tal y como explicábamos con antelación, tampoco encontrábamos relación con la morfología del cuerpo lúteo. Tanto es así que, al estudiar la vascularización del cuerpo lúteo y la ovulación, no encontramos diferencias entre el grupo de pacientes que ovularon y las que no lo hicieron.

No obstante, el parámetro APD3D MG y el IF parecen quedarse en el límite de la significación estadística, por lo que suponemos que un mayor tamaño muestral podría aclarar esta posible relación.

Tampoco encontramos diferencias en los parámetros vasculares del cuerpo lúteo entre el grupo de pacientes que consiguieron gestación y el que no lo hicieron. Ningún parámetro APD3D parece estar relacionado con una mayor tendencia a gestar, por lo que no lo recomendamos como índice pronóstico de gestación en pacientes sometidas a estimulación ovárica e inseminación artificial posterior.

Los únicos estudios que hemos encontrado han sido los realizados en ciclos FIV por Vlaisavljevic y cols. (2003), pero ellos estudiaron la vascularización folicular y perifolicular y su implicación en el devenir de los ciclos FIV, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los índices vasculares de aquellos folículos preovulatorios que luego derivarían en una gestación y los de pacientes no gestantes. En ciclos de FIV, Mercé (2006) tampoco halló asociación entre el volumen folicular y las gestaciones. Pero no hemos encontrado estudios que hayan realizado algo semejante en el cuerpo lúteo, por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

Creímos importante observar la relación existente entre los distintos parámetros vasculares entre sí. Observamos que cuando el volumen del cuerpo lúteo era mayor, los índices vasculares disminuían. El MG, el IV y el IVF tenían una fuerte correlación negativa. Ya observamos anteriormente que los cuerpos lúteos econegativos, aquellos llenos de líquido, tendían a tener un volumen mayor. Por su propia composición, tienden a tener una menor celularidad (solo en su parte externa), y vasos sólo en su parte periférica. Por eso el IV y el de IVF, que están muy relacionados entre sí, eran menores. De hecho, la correlación entre estos dos parámetros es muy fuerte, llegando casi a la unidad.

Lo mismo ocurría con el MG, pero de forma inversa: a medida que obteníamos un cuerpo lúteo con mayor “mean grey”, es decir, más “gris ecográfico”, mayor cantidad de células, mayores eran los índices vasculares.

No obstante, el IF no parecía tener relación con el volumen ni con el MG. El hecho de que haya más células y, por tanto, más vasos, no implica que en ellos pase más flujo sanguíneo.

Continuando con nuestro estudio de la fase lútea, quisimos estudiar la relación existente entre la vascularización del cuerpo lúteo y el endometrio mesolúteo.

Empleamos el estudio vascular clásico endometrial de la fase periovulatoria siete días después y lo comparamos con la vascularización del cuerpo lúteo, observando una correlación positiva entre el flujo endometrial en 2D y los índices vasculares IV e IVF del cuerpo lúteo. Ya conocemos que el desarrollo ovárico (del folículo y sus secreciones hormonales, serán el que influya en el desarrollo endometrial y su preparación para una futura gestación. Después de la ovulación, el endometrio muestra una reacción combinada a la actividad de los estrógenos y la progesterona (Tabibzadeh y cols, 1990). La proliferación endometrial cesa tres días después de la ovulación, parece ser, inducido por la progesterona. Ésta suprime la acción de los estrógenos, deteniéndose así la proliferación endometrial (Kirkland y cols, 1992). Los componentes individuales del tejido siguen creciendo pero al estar limitados a una estructura fija se induce una tortuosidad progresiva de las glándulas y se intensifica el enrollamiento de los vasos en espiral. El máximo crecimiento se produce siete días después de la ovulación, momento en el cual nosotros realizamos las mediciones sobre el endometrio y el cuerpo lúteo.

En el momento de la implantación, en los días 21-22 ciclo, la característica morfológica predominante es el edema del estroma endometrial. Este cambio puede ser secundario al incremento de la producción de prostaglandinas mediada por estrógenos y progesterona en el endometrio.

En nuestra muestra, nosotros encontramos que el índice de vascularización y de vascularización flujo eran mayores a medida que aumentaba el flujo endometrial 2D. Esta correlación positiva tenía una significación estadística con una  $p < 0,05$ . Probablemente, cuerpos lúteos de mejor calidad, con mayor secreción hormonal y mayor vascularización, influyan en la vascularización endometrial, que podemos analizar tanto en ecografía 2D como en APD3D. De hecho, al comparar la vascularización endometrial y del cuerpo lúteo en 3D, observamos que había una correlación fuerte positiva ( $p < 0,01$ ) entre el IV del cuerpo lúteo y los índices IV e IVF endometriales. A su vez, el IF endometrial y del cuerpo lúteo aumentan paralelamente. Es lógico pensar que aquellos cuerpos lúteos más vascularizados, influyan en la vascularización endometrial, para conseguir un endometrio de mayor calidad y mejorar las probabilidades de implantación en el caso de producirse la fecundación. Probablemente, estos endometrios más vascularizados, con cuerpos lúteos a su vez mejor vascularizados, podrían mejorar la calidad de la implantación, algo independiente de la posibilidad de fecundación, que justificaría que no encontremos diferencias en las tasas de gestación de nuestra muestra de pacientes.

El endometrio, como parte fundamental de la fase mesolútea, y su vascularización, medida mediante ecografía bidimensional y, posteriormente, mediante APD3D, ha ocupado la tercera parte de nuestro estudio. Lo cierto es que la valoración del endometrio para predecir la implantación debería realizarse durante los días 19 a 22 del ciclo momento en el que se produce la implantación embrionaria, y no en la fase periovulatoria como acostumbra a hacerse en los ciclos de IAH y /o FIV. Sin embargo, no se hace de rutina, por el limitado interés que tiene al haber finalizado el ciclo, y por evitar que la paciente tenga que acudir a otra consulta más. Entonces, se presupone que una buena calidad endometrial el día de la administración de hCG se acompañará de un buen endometrio peri-implantatorio. Nosotros estudiamos la fase lútea al completo, para valorar si un estudio ecográfico más a la



paciente podría mejorar el rendimiento pronóstico del ciclo de inseminación artificial, al estudiar el endometrio en la fase más adecuada del ciclo.

Empleamos el estudio vascular clásico endometrial 2D de la fase periovulatoria siete días después y lo comparamos con la edad y el IMC. Los índices vasculares del endometrio no mostraron diferencias cuando subdividimos en grupos de edad. Parece ser que el endometrio está más influido por el ovario y el desarrollo del folículo durante el ciclo (y, posteriormente, el cuerpo lúteo), el que influya en el endometrio, y lo las características individuales de nuestras pacientes. No obstante, existen escasos datos en la literatura que apoyen este hallazgo o vayan en contra de él. Además, es importante recordar la homogeneidad de nuestra muestra, ya que ninguno de estos parámetros influyó en las medidas del flujo endometrial 2D. Tampoco observamos ninguna relación al medir el endometrio mediante ecografía tridimensional.

Al estudiar las determinaciones hormonales basales, medidas el día 3 del ciclo, no encontramos asociación con la vascularización endometrial 2D ni 3D. Respecto a las determinaciones hormonales el día de la administración de hCG, no encontramos relación con la vascularización endometrial 2D, aunque llegamos al límite de la significación estadística en el nivel de progesterona ( $p=0.080$ ). Estudiando el test a posteriori de Tukey, pudimos comprobar que las diferencias podrían estar entre la vascularización a nivel del borde endometrial y todo el endometrio. Al estudiar el endometrio en 3D, comprobamos resultados similares, con valores estadísticos cercanos a la significación, tanto en la progesterona ( $p=0,053$ ) como en el estradiol ( $p=0,053$ ). Esta correlación es positiva; el IVE y el IVFE parecen aumentar a medida que lo hace el valor de progesterona el día de la administración de hCG. El estradiol sólo parece estar relacionado con el volumen endometrial, también con una correlación positiva. Tanto en 2D como en 3D, parece ser que los niveles de progesterona el día de la administración de hCG estarían relacionados con una mayor vascularización endometrial en la fase mesolútea. El estradiol incrementaría la proliferación celular (aumento del

volumen) la progesterona induce el crecimiento endometrial y vascular para favorecer la implantación, por lo que esta relación podría ser interesante. No obstante, necesitamos muestras mayores para poder extrapolar nuestros resultados a la población.

Estudiando la relación entre las hormonas mesolúeas (en el día 21 del ciclo) y la vascularización endometrial, no encontramos ninguna asociación significativa. Según estos resultados, parece ser que la influencia en el desarrollo y proliferación vascular del endometrio se produce antes, desde la ovulación y en el pico hormonal el día 14 del ciclo, hasta el hipotético momento de la implantación, cuando el endometrio ya debería estar preparado.

Al estudiar los niveles de progesterona el día 21 del ciclo, clasificamos las pacientes en dos grupos: aquellas con una ovulación real, con niveles séricos de progesterona  $>10\text{ng/dl}$ , y las que consideramos que no ovularon porque el nivel de progesterona era  $< 10$ , pero q probablemente tuvieron una ovulación previa. Como ya explicaron Tabibzadeh y Kirkland, la fisiología del ciclo ovárico explica cómo, tras la ovulación, e inducido por la progesterona, cesa la proliferación endometrial, que había comenzado gracias a la acción de los estrógenos. Según los resultados de nuestra muestra, aquellas pacientes que no ovularon tenían unos niveles de IVE e IVFE mayores que aquellas que sí lo hicieron. Podría ser que niveles de progesterona excesivos, detuviesen el crecimiento endometrial demasiado pronto y, por tanto, la vascularización endometrial fuese menor.

Todos los estudios encontrados que demuestran la relación entre la vascularización endometrial y la tasa de gestación están realizados en fase periovulatoria. Autores como Mercé (2001) argumentan que la ausencia de mapa color a nivel endometrial y subendometrial se correlaciona con un fracaso absoluto de la implantación. Otros como Zaidi (1995) observan que sin captación de Doppler endometrial y subendometrial no se producen implantaciones ( $p<0,05$ ) por lo que parece que la ausencia de vascularización

endometrial y subendometrial el día de la hCG es un factor de mal pronóstico en FIV. Pero, como hemos mencionado, estos estudios están realizados en el endometrio periovulatorio. Nosotros no encontramos ningún estudio que pudiera respaldar o discutir nuestros resultados, ya que las medidas están realizadas siete días después. En nuestra muestra, no encontramos diferencias en la tasa de gestación según el nivel de vascularización endometrial 2D. Parece que en nuestra cohorte la presencia de señal Doppler endometrial medida con power Doppler bidimensional, no es determinante a la hora de conseguir gestaciones. Quizá estas discordancias se deban al hecho de que la estimación del tipo de vascularización no deja de ser subjetiva, con lo que pueden existir diferencias a la hora de incluir las pacientes en un grupo u otro. Tampoco debemos olvidar que nosotros estamos considerando ciclos de IAH mientras que los demás autores trabajan con ciclos de FIV en los cuales puede que el grado de vascularización endometrial 2D sea más relevante.

Al realizar la misma comparación empleando la herramienta angiopower Doppler tridimensional, tampoco encontramos ninguna relación en el volumen y el resto de índices vasculares endometriales, entre las pacientes que gestaron y las que no lo hicieron. Estos resultados concuerdan con los de Zollner y cols. de 2003 que tampoco encontraron diferencias entre los volúmenes endometriales el día de hCG de las pacientes que gestaban y de las que no gestaban tras ser sometidas a un ciclo de estimulación ovárica e inseminación intrauterina. El estudio de Zollner es de los pocos realizados en pacientes en tratamiento con inseminación artificial y no en ciclos FIV pero, de nuevo, en fase periovulatoria. Sólo encontramos referencias bibliográficas de autores que hicieron estas comparaciones en fase periovulatoria, no en fase mesolútea. Puede que, aumentando el tamaño de nuestra muestra, pudiésemos encontrar resultados similares que el resto de los autores, pero estudiando la fase mesolútea, o que, definitivamente, no sea de gran utilidad un nuevo estudio ecográfico siete días después de la ovulación para mejorar el seguimiento y el pronóstico de gestación en pacientes sometidas a programas de IAH.

Finalmente, estudiamos la relación entre el estudio vascular del endometrio en 2D y 3D. Cuando estudiamos la relación entre la vascularización endometrial analizada con power Doppler 2D y angiopower Doppler 3D observamos que, en nuestra muestra, ambos parámetros están muy relacionados. La variable IVE era mayor (media  $\pm$  2DE:  $10,28 \pm 5,56$ ) cuando la vascularización endometrial se medía en todo el endometrio, comparado con el resto de grupos de vascularización endometrial 2D (miometrio, borde endometrial y mitad externa endometrial). Algo similar ocurre con el IFE ( $29,55 \pm 1,52$ ) y el IVFE ( $3,41 \pm 1,90$ ). Como podemos observar, en nuestra muestra, a mayor vascularización power Doppler 2D, más vascularización angiopower Doppler 3D. La ecografía tridimensional es una herramienta complementaria, más objetiva y valorable, capaz de dar valores absolutos analizables, mientras que la valoración Doppler bidimensional no deja de ser una valoración subjetiva de la vascularización endometrial. Si consiguiéramos establecer puntos de corte, medidos por ecografía tridimensional, podríamos ofrecer un pronóstico de gestación mucho más objetivo a estas pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Se requieren estudios más amplios para comprobar estos resultados.

A la hora de realizar el seguimiento de un ciclo de estimulación ovárica disponemos de diversas herramientas como la determinación de parámetros hormonales y la ecografía bidimensional. Sin embargo aún resulta difícil saber con precisión qué ciclos van a terminar en una gestación y qué ciclos fracasarán en el intento. La ecografía tridimensional ha irrumpido con fuerza en los últimos años en el mundo de la ginecología y como ya se ha comentado, en especial en el mundo de la medicina de la reproducción. Cada vez son más las publicaciones que aparecen en relación con esta nueva técnica, pocas, no obstante, realizadas en la fase mesolútea. Sin embargo, no debemos olvidar que la incorporación de una nueva técnica casi siempre se desarrolla en tres fases: tras una primera fase de gran entusiasmo con resultados muy buenos, empiezan a verse los falsos positivos de la técnica llegando el descrédito de la misma, para finalmente conocer su valor real tras

la aplicación de estudios serios randomizados y realistas (C. Conway). Probablemente, la ecografía tridimensional esté en estos momentos pasando de la primera a la segunda fase. Nuestro estudio junto con el de otros muchos autores, constituye un primer avance en el conocimiento de esta nueva técnica, dejando las puertas abiertas a otros trabajos que permitan la validación y confirmación del papel de la ecografía tridimensional en reproducción.

## CONCLUSIONES

1. Observamos cuatro tipos morfológicos del cuerpo lúteo, medido mediante ecografía tridimensional y APD3D: ecopositivo o sólido; econegativo o líquido; ecomixto, con partes sólidas y líquidas; y no visible. El tipo morfológico más frecuente fue el econegativo, seguido del ecomixto.
2. La ecografía tridimensional y power Doppler 3D aplicados al estudio del cuerpo lúteo han demostrado que el volumen del cuerpo lúteo es mayor en el tipo morfológico econegativo y el “mean grey” es mayor en el tipo morfológico ecopositivo.
3. En nuestra experiencia, hemos demostrado que el IV y el IVF son mayores en los cuerpos lúteos ecopositivos, y que existe una tendencia lineal descendente de la vascularización tridimensional entre las morfologías ecopositivas, ecomixta y econegativas del cuerpo lúteo.
4. Existe una correlación negativa entre el volumen y los índices vasculares APD3D del cuerpo lúteo y, por el contrario, una correlación positiva entre el MG y los índices vasculares APD3D del cuerpo lúteo.
5. Ecografía bidimensional y power Doppler 2D aplicados al estudio del endometrio en fase mesolútea han demostrado que no existe relación entre la vascularización endometrial en 2D y la morfología del cuerpo lúteo estudiada mediante ecografía 3D; por el contrario, existe una correlación positiva entre el flujo endometrial 2D y los índices vasculares tridimensionales IV e IVF en el CL.
6. El estudio del endometrio en fase mesolútea mediante ecografía tridimensional y angio power Doppler 3D ha demostrado que, en nuestra muestra, los índices vasculares endometriales IV e IVF son menores en las pacientes que han ovulado, aunque no difieren en función de la gestación.
7. En nuestra experiencia, el IV y el IVF endometriales son mayores en los cuerpos lúteos de morfología ecopositiva, y existe una correlación positiva

entre los índices vasculares IV e IVF endometriales y el IV del cuerpo lúteo, y entre el IF endometrial y el IF del cuerpo lúteo.

8. Existe una correlación positiva entre el estudio vascular endometrial mediante ecografía bidimensional y el estudio angio power Doppler 3D del mismo.
9. En nuestra muestra, la morfología del cuerpo lúteo estudiada mediante ecografía tridimensional, no está relacionada con los valores hormonales de las distintas fases del ciclo, incluida la progesterona mesolútea. Tampoco encontramos relación entre ésta y los parámetros vasculares tridimensionales del cuerpo lúteo. No obstante, sí existe una correlación positiva entre los valores de progesterona el día de la administración de hCG y el IV e IVF del cuerpo lúteo.
10. Observamos que existe una correlación positiva entre los valores de estradiol basal y el volumen del cuerpo lúteo, y entre los valores de LH ovulatorios el MG del cuerpo lúteo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Agrawal R, Conway G, Sladkevicius P, Tan SL, Engmann L, Payne N et al. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler blood flow velocities in in vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1998; 70: 651-8.
2. AIUM. Guidelines for the examination of the female pelvis.
3. Bajo JM. Ultrasonografía ginecológica. Guía práctica. Ed. Italfármaco, 1999; cap. 12:265-98.
4. Bega G, Lev-Toaff AS, O’Kane P, Becker E, Kurtz A. Three-dimensional ultrasonography in Gynecology. Technical aspects and clinical applications. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1249-1269.
5. Berger J, Goldstein M, Fuerst M. The couples guide to fertility. New York 1995: Doubleday & Co.
6. Bhal PS, Pugh ND, Chui DK, Gregory L, Walker SM, Shaw RW. The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in in-vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 939-45
7. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 76-80.
8. Buckler HM, Evans A, Mamlora H, Burguer HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid and inhibin levels in women with an incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *Clin Endocrinol Metab* 72: 116, 1991.

9. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzeschffa PR. Basal estradiol and follicle stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997; 68: 272.
10. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, de Kretser DM, Healy DL. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1190-4.
11. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-10
12. Clinical guidelines of the AIUM for the examination of the female pelvis. 1995.
13. Coulam CB, Goodman C, Rinehart JS. Colour Doppler indices of follicular blood flow as predictors of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1999; 14: 1979-82.
14. Cramer DW, Barbieri RL, Fraer AR, Harlow BL. Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. *Hum Reprod*. 2002, 17; 221-27
15. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2000; (4): CD002810.
16. Delisle MF, Villeneuve M, Bouvain M. Measurement of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography: is it reproducible? *J Ultrasound Med*. 17 (1998) 481.

17. Ecografía práctica en obstetricia y ginecología. Curso Básico de ecografía de la SESEGO. Escuela Española de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología, 2004.
18. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71: 22-9.
19. Epstein E, L Valentin: Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20 (2002) 486
20. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A. Accelerated disappearance of ovarian follicle in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992; 7: 1342-46.
21. Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are increased during GnRh antagonist/FSH ovarian stimulation cycles. *Eur J Obstet and Gynecol.* 2006; 124: 70-76.
22. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. Prognostic use of mean ovarian volume in in vitro fertilization cycles: a prospective assessment. *Fertil Steril.* 2004; 82(4):811-5.
23. Frattarelli JL, Berg PA, Drews MR y cols. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2000; 74: 518-524.
24. Gaytan F, Morales C, Garcia-Pardo L, Reymundo C, Bellido C and Sanchez-Criado JE (1999). A quantitative study of changes in the human corpus luteum microvasculature during the menstrual cycle. *Biol Reprod* 60,914-919.
25. Goldstein R, Bree R, Benson C, Benacerraf B, Carlos R, Fleisher A, Goldstein S, Hunt R, Kurman R, Kurtz A, Laing F, Parsons A, Smith-Bindman R, Walker

- J. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding. J Ultrasound Med. 20 (2001) 1025-1036.
26. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 188 (2003) 401.
27. Guyton, Hall. 9ª edición (1996) Tratado de fisiología médica. Mc Graw-Hill. Interamericana.
28. Hazzard TM and Stouffer RL (2000). Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. Beilliteres Best Pract Res Clin Obstet Gynaicol 14,883-900.
29. Hernández E. Actualización en el diagnóstico de la pareja estéril. En “Encuentros Serono En Reproducción humana” 14 a 16 de Abril de 1996, El Escorial.
30. Hsu MI, Liou TH, Liang SJ, Su HW, Wu CH, Hsu CS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008 Mar 4.
31. Humaidan P, Bungum M, Andersen CY. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down regulation and recombinant FSH stimulation. Hum Reprod 2002; 17: 2016-21.
32. Imoedemhe DA, Shaw RW, Kirkland A, Chan R. Ultrasound measurement of endometrial thickness on different ovarian stimulation regimens during in vitro fertilization. Hum Reprod 1987; 2: 545-7.
33. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF. Effect of age on response to human menopausal gonadotrophin stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1525-30.

34. Jia X-C, Hsueh AJW, Homologous regulation of hormone receptor luteinizing hormone increases its own receptors in cultured rat granulosa cells, *Endocrinology* 115:2433, 1984.
35. Karlstrom PO, Berg T, Lundkvist O. addition of gonadotrophin-releasing hormone agonist and or inseminations with husband's sperm do not improve the pregnancy rate in superovulated cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 200; 79: 37-42.
36. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM, Progesterone inhibits the estrogen induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus, *Endocrinology* 130:3223, 1992.
37. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, Mc Nelly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2742, 1996.
38. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R. Transvaginal three-dimensional Ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril* 1996; 65: 371-6
39. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM.. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography prior to human menopausal gonadotrophin hyperstimulation can predict poor response of infertile patients in an IVF programme. *Hum Reprod* 1997; 12: 24-7
40. Langman. Editorial Panamericana, 6ª edición. Embriología Médica.
41. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 223: 1389-1394.
42. Mercé LT (a). Ecografía y Doppler en el estudio de la paciente infértil. III Curso Teórico-Práctico sobre Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Barcelona, 2-4 de mayo, 2001.

43. Mercé LT. "Ecografía en medicina materno fetal". 2000),
44. Mercé LT, Garcés D, Barco MJ, De la Fuente F. Intraovarian Doppler velocimetry in ovulatory, dysovulatory and anovulatory cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992, 2,197-202.
45. Mercé LT (b), Moreno C, Bau S. Assessment of luteal and peri-implantation blood flow with color Doppler in A.I.H. In: Abstract Book of ESHRE Symposium on Reproductive Medicine. Valencia, 9-11 March, 1995; 12
46. Mercé LT ©, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med* 2004; 32: 2228-233.
47. Mercé LT (d), Bau S, Engels V. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):544-50.
48. Mercé LT (e), Alcázar JL, Manero MG, Bau S. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study. *J Ultrasound Med*. 2005 Aug;24(8):1091-8.
49. Mercé LT (f), Gómez B, Engels V. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med*. 2005 Sep; 24(9):1279-87.

50. Mercé LT (g). Aplicaciones actuales y futuras de la ecografía y doppler en reproducción. Revista española de ultrasonidos en obstetricia y ginecología. N° 0, junio 2002.
51. Mercé LT (h), Bau S, Barco MJ, Troyano J, Gay R, Sotos F, Villa A. Assessment of the ovarian volume, number and volume of follicles and ovarian vascularity by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography on the HCG day to predict the outcome in IVF/ICSI cycles. Hum Reprod 2006; 12.
52. Mercé LT (i). Doppler de los cambios ováricos y endometriales preimplantatorios. En: Kurjak A, Carrera JM eds., ecografía en medicina materno fetal. Barcelona: Masson, 200; 87-104.
53. Merce LT, Andrino R, Barco MJ, de la Fuente F. Cyclic changes of the functional ovarian compartments: echographic assessment. Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;69(4):327-32.
54. Merce LT, Andrino R, Marcuello AC, de la Fuente F. Echography of the ovarian cycle. Rev Esp Fisiol. 1989;45 Suppl:125-31. Spanish.
55. Merce LT, Bau S, Bajo JM. Doppler study of arterial and venous intraovarian blood flow in stimulated cycles. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:505-10.
56. Nakata M, Selstam G, Olofsson J, Backstrom T. Investigation of the human corpus luteum by ultrasonography: a proposed scheme for clinical investigation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1992 May 1;2(3):190-6.
57. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987; 2: 645-7.
58. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. Sources and impact of artefacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 374-383.
59. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination sperm from



- patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004; 82: 17-24.
60. Ottander U, Solensten NG, Bergh A, Olofsson JI. (2004). Intraovarian blood flow measured with color doppler ultrasonography inversely correlates with vascular density in the human corpus luteum of the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):154-9.
61. Oyesanya OA, Parsons JH, Collins WP, Campbell S. Prediction of oocyte recovery rate by transvaginal ultrasonography and color Doppler imaging before human chorionic gonadotropin administration in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1996; 65: 806-809
62. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehtl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 139-143.
63. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women aged 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 70: 671-5.
64. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F. evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 58: 674.
65. Peñarrubia J, Fabregues F, Creus M et al. LH serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 2003; 18: 2689-97.
66. Poehl M, Hohlagschwandtner M, Doerner V. Cumulus assessment by three-dimensional ultrasound for in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 251-253.

67. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14: 2851-4.
68. Raine-Fenning N (a), Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 69-75.
69. Raine-Fenning NJ (b), Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 633-639.
70. Raine-Fenning NJ ©, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 283-291.
71. Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994; 61: 303-7.
72. RCOG.
73. Richards JS, Jahnsen T, Hedin L, Lifka J, Ratoosh SL, Durica JM, Goldring NB, Ovarian follicular development: from physiology to molecular biology. *Recent Prog Horm Res* 43:231, 1987.
74. Saha T, AMER S, Biss J, Thakare H, Williams S, Farrell T, Calvert J. The validity of transvaginal measurement of endometrial thickness: a comparison of ultrasound measurement with direct anatomical measurement. *BJOG*. 2004 (111), 1419-24

75. Scott RT (a), Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle Day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-4.
76. Scott RT(b), Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 539-44.
77. Scheffer GJ(a), Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999 Nov;72(5):845-51.
78. Scheffer GJ (b), Broekmans FJM, Bancsi LF, Habbema JDF, Looman CWN, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 270-275.
79. Schild RL, Knobloch C, Dorn. The role of ovarian volume in an in vitro fertilization programme as assessed by 3D ultrasound. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 67-72
80. Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL. A prospective randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*. 1992 Nov;57:357-61.
81. Smotrich BB, Widra EA, Gindorff PR. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64:1136-1140.
82. Suzuki T, Sasano H. Takaya R, Fukaya T, Yajima A and Natura H (1998). Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Hum Reprod* 13,953-959.
83. SEGO. Estudio básico de infertilidad. Protocolo nº 74, noviembre de 1999.

84. Smith SK, Lenton EA, Cooke ID. Plasma gonadotrophin and ovarian steroid concentrations in women with menstrual cycles with short luteal phase. *J Reprod Fertil* 75:363, 1985.
85. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología, Ginecología e Infertilidad*. Ed. En castellano, sexta edición en inglés, primera edición en castellano. Waverly hispánica S.L. 1013.
86. Spandorfer S, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertil Steril* 1998; 70(1): 152-5
87. Speroff, Greene AC, O'Keane JA. Investigation of the fertility couple. Coupleand LJ. *Textbook of Gynecology*. 2<sup>nd</sup> edition, coupleand LJ, Jarrell JF. WN Saunders Co; 2000. p357-71
88. Suris JC, Matorras R. Epidemiología de la esterilidad conyugal. *Revista electrónica de la SEF*. 2000 (1). Published on line.
89. Suzuki T, Sasano H. Takaya R, Fukaya T, Yajima A and Natura H (1998). Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Hum Reprod* 13,953-959.); (Hazzard TM and Stouffer RL (2000). Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Beilliteres Best Pract Res Clin Obstet Gynaicol* 14,883-900.
90. Syrop CH, Willhoite A, van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995; 64: 1167-71.
91. Tan SL, Biljan MM. Selection of candidates for in vitro fertilization based on color Doppler findings. In: Kupesic S, De Ziegler D, eds. *Ultrasound and Infertility*. London: The Parthenon Publishing Group 2000; 155-68.
92. Tabibzadeh SS, Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 70:437, 1990.

93. Tinkanen H. The role of vascularization of the corpus luteum in the short luteal phase studied by Doppler ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73,321-323.
94. Tomás C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220-3.
95. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-91.
96. Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod* 2002; 8: 141-54.
97. Vlaisavljevic V, Reljic M, Gavric Lovrec V. Measurement of perifollicular blood flow of the dominant preovulatory follicle using three dimensional power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 520-6
98. World Health Organization. Laboratory Manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge university press; 1999.
99. Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Obermayr G, Polz W, Tews G. Reproducibility of three-dimensional ultrasound endometrial volume measurements in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 282-286.
100. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan SL. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 191-198.

101. Zollner U, Zollner KP, Blissig S. Impact of three dimensionally measured endometrial volume on the pregnancy rate after intrauterine insemination. Zentralbl Gynakol 2003; 125:136-41.

